UNIVERSITE D'ALGER

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 1972 - N°

LA POLYCHIMIOTHERAPIE DES LEUCEMIES AIGUES

Résultats observés à Alger — 1967-1972

(132 observations)

THESE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITE "MENTION MEDECINE"

Présentée et soutenue publiquement le 30 Octobre 1972

par

M. TANNOUS-TANNOUS Salim

Né le 20 Janvier 1946 à Marmarita (SYRIE)

MEMBRES DU JURY

MM.	**M. P. COLONNA,** Professeur de Clinique Hématologique.	**Président**
	M. BENABADJI, Professeur d'Hématologie, Immunologie et de Sérologie	**Juges**
	A. BELKHOUDJA, Maître de conférences agrégé (maladies du sang).	
Mme.	**R.M. HAMLADJI.** Maître de Conférences agrégée (maladies du sang)	
	M. MESSERSCHMITT, Professeur d'Hematologie (Amiens - France)	**Invité**

UNIVERSITE D'ALGER

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 1972 - N°

LA POLYCHIMIOTHERAPIE DES LEUCEMIES AIGUES

Résultats observés à Alger — 1967-1972

(132 observations)

THESE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITE "MENTION MEDECINE"

Présentée et soutenue publiquement le 30 Octobre 1972

par

M. TANNOUS-TANNOUS Salim

Né le 20 Janvier 1946 à Marmarita (SYRIE)

MEMBRES DU JURY

MM. **M. P. COLONNA,** Professeur de Clinique Hématologique. . . . . } **Président**

M. BENABADJI, Professeur d'Hématologie, Immunologie et de Sérologie . . . . . }

A. BELKHOUDJA, Maître de conférences agrégé (maladies du sang). . . . . } **Juges**

Mme. **R.M. HAMLADJI.** Maître de Conférences agrégée (maladies du sang) . . . . . }

M. MESSERSCHMITT, Professeur d'Hematologie (Amiens - France) . . . . . } **Invité**

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547006_0012

SERMENT D' HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'HIPPOCRATE, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Je dédie cette thèse

A MON PERE ET MA MERE

En témoignage de ma reconnaissance

et de ma profonde tendresse.

- A MES FRERES

- A MA SOEUR

En témoignage de ma profonde affection.

A TOUS MES CAMARADES

Qui sont venus en Algérie en 1963

et particulièrement à mon ami

SALLOUM Mahmoud.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur P. COLONNA, Professeur de

Clinique Hématologique.

Il nous a accueilli avec extrême bienveillance et honoré en nous confiant ce travail.

Nous avons eu le prilège de profiter de son enseignement à la Faculté et à la Clinique Hématologique où nous avons acquis de précieuses connaissances.

Il nous a consacré beaucoup de son temps, il nous a conseillé, guidé et a mis à notre disposition tous les moyens pour la réalisation de ce travail.

Il nous a fait le grand honneur de présider le Jury de notre thèse.

Qu'il nous soit permis de lui exprimer ici notre très respectueuse gratitude et notre fidèle attachement.

A NOS JUGES

A NOTRE MAITRE Monsieur le Professeur
M. BENABADJI

Il a accepté avec bienveillance de juger ce modeste travail.

Nous l'en remercions et lui exprimons notre vive gratitude.

A NOTRE MAITRE Monsieur le Professeur Agrégé

A. BELKHODJA

Nous n'avons pas eu l'honneur de travailler sous sa direction.

Nous avons bénéficié de son enseignement brillant à la Faculté.

Il nous a honoré par sa présence au sein de notre Jury de thèse.

Nous lui assurons ici notre respectueux attachement.

A NOTRE MAITRE Madame le Professeur Agrégé

R. M. HAMLADJI

La clarté de son enseignement et l'étendue de ses connaissances nous ont profondement marqué.

Elle nous a si grandement aidé par ses précieux conseils dans l'édification de ce travail.

L'assurer de notre gratitude et de notre respectueux attachement ne suffit pas à exprimer ce que nous lui devons.

A Monsieur le Professeur MESSERSCHMITT

Qui a bien voulu s'intéresser à notre travail dont il a eu le mérite d'ébaucher en 1963 dans la Clinique Hématologique d'Alger dont il est le Fondateur.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A NOS MALADES ATTEINTS DE LEUCÉMIE ET A LEURS PARENTS

Dans l'espoir qu'elle contribuera à améliorer les possibilités thérapeutiques, à soulager leurs souffrances et à prolonger leur vie.

A TOUS NOS MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE

ET DES HOPITAUX D'ALGER.

En témoignage de notre vive

gratitude.

TABLE DES MATIERES

-------oOo-------

Pages

- INTRODUCTION I
- BASES THEORIQUES DU TRAITEMENT..... 4
- EXPOSE DES CAS PERSONNELS..... 3I
- COMMENTAIRE..... 49
- CONCLUSION..... 63
- BIBLIOGRAPHIE..... 66

E R R A T A

Page	ligne	
5	7	lire TIVEY (et non TIREY)
	I0	" SOUTHAM (et non SOUTHAN)
6	I7	" Malgré sa toxicité (et non malgré leur toxicité)
	25	" HENDERSON (et non HENSON)
8	Titre	" Malades atteints de L.A.M. (et non Enfants)
II	5	" Métabolisme ; (et non métabolisme,)
I5	I2	" L'acide folinique (et non l'acide folique)
	23	" Xanthie-oxydase, comme et non xanthine-oxydase. Comme)
I9	7	" 600 mg (et non 600 mg/m^2)
25	20	" différentes; (et non différentes .)
28	3	" obtenu sur la médiane de la durée (et non sur la durée)
34	I7	" bihébdomadaire(et non biquotidien)
43	20	" La figure N° 8 (et non les figures 7 et 8)
5I	I2	" 6 (et non 25)
	I3	" 34 (et non 25)
	I4	" I8% (et non 50%)
53	5	" 0,20 dollar (et non soit en dollars)
56	7	" entre 4 et 5 mois (et non entre 4 et 5)
6I	I8	Ajouter actuellement.

INTRODUCTION

Le traitement des leucémies aiguës comporte la lutte contre l'insuffisance sanguine et la destruction des cellules malignes. La première constitue le traitement symptomatique et ne sera pas envisagée dans ce travail. La chimiothérapie anti-leucémique vise le second objectif et ses modalités en sont devenues très complexes depuis dix ans. Cette complexité tient au nombre de drogues utilisées, toutes partiellement efficaces seulement; Ala variété des dosages possibles; Au nombre élevé d'associations possibles; A la difficulté de comparer entre eux les résultats obtenus par différents auteurs.

Le but de ce travail est essentiellement pratique : faire le point actuel des connaissances sur les bases de la chimiothérapie anti-leucémique et des résultats actuellement obtenus à la Clinique Hématologique d'Alger pour proposer une attitude plus adaptée aux possibilités actuelles de traitement en Algérie. Aussi comprendra-t-il trois parties :

I) L'exposé des bases théoriques du traitement, où seront étudiées :

- les modalités d'intervention dans le cycle cellulaire
- les principales drogues utilisées
- les techniques d'induction et de maintien de la rémission

2) L'exposé des résultats obtenus à la Clinique Hématologique d'Alger, avec :

- l'exposé des méthodes utilisées à Alger et de leurs défaillances
- les résultats obtenus : nombre et durée de rémissions et survie des malades

3) Les commentaires suscités par ces résultats, en insistant

- sur la nécessité d'adapter aux conditions Algéroises le traitement des leucémies
- sur les améliorations à apporter en fonction des résultats obtenus.

Nous tenons à remercier ici les médecins et le personnel de la Clinique Hématologique d'Alger (Docteurs BAGRICHE, BELHANI, BELKHODJA, COLONNA, MESSERSCHMITT, OULD-AOUDIA et TLMSIT) qui ont accumulé pendant près d'une décennie les données utilisées dans ce travail. Nous espérons leur avoir été utile en analysant les résultats qu'ils ont obtenus et en proposant des modifications visant à les améliorer.

PREMIERE PARTIE

--------oOo--------

- HISTORIQUE

- BASES THEORIQUES DU TRAITEMENT

1) Modalités d'intervention dans le cycle cellulaire

2) Les principales drogues utilisées

- 1.- Anti-métabolites

- 2.- Agents alkylants

- 3.- Agents interférant avec la transcription d'A.R.N.

- 4.- Agents dont le mode d'action est inconnu

3) Les principes de la chimiothérapie anti-leucémique

- 1.- Induction de la rémission

- 2.- Maintien de la rémission

II-/ HISTORIQUE

Avant l'apparition des drogues anti leucémiques, les médecins assistaient, impuissants, à l'évolution constante et fatale en quelques semaines de la maladie. Ils ne disposaient, en effet, que de moyens palliatifs : transfusion sanguine pour lutter contre l'anémie, et, depuis 1945, antibiothérapie pour lutter contre l'infection. La survie moyenne était de 2,2 mois après l'établissement du diagnostic, chez l'enfant comme chez l'adulte (FARBER 1954). Les tentatives d'induction d'une rémission par les traitements palliatifs ont été inéficaces. (Blumberg et al 1950, Wintrobe, Mack and Cohen 1956, Hellbock and Dingle 1964) à de très rares exceptions près (Southam et al 1951). Par analogie avec d'autres maladies malignes, on avait été tenté d'appliquer une radiothérapie à cette affection : son caractère systémique en limitait d'emblée l'efficacité à très peu de choses.

En 1948, Farber ouvre une ère nouvelle en montrant que les antagonistes de l'acide folique sont susceptibles de faire disparaitre les signes cliniques et hématologiques de l'affection, chez l'enfant surtout. Cette disparition est temporaire, les signes de la guérison ne sont qu'une apparence, qui ne résistent pas à l'épreuve du temps. On a obtenu une rémission, plus nette chez l'enfant que chez l'adulte, plus constante dans les formes lymphoïdes que dans les autres. Malgré ses limites, ce résultat est extraordinaire, car pour la première fois des produits chimiques contrôlent une affection maligne généralisée pendant un certain temps.

Cette découverte entraine une série d'essais avec des drogues variées, synthétiques ou non, actives sur les cellules cancéreuses expé-

rimentales et sur les tumeurs animales, et dont les études de toxicité montraient qu'elle était admissible. D'abord conduits une suele drogue, d'autres essais associèrent différentes drogues actives isolément. Dès résultats positifs ont généralement été obtenus, meilleurs dans les formes lymphoïdes de l'enfant (Tableau I) que dans les formes myloïdes plus fréquentes chez l'adulte (Tableau II). Ces essais thérapeutiques conduisèrent la plupart des auteurs à admettre, dans le courant de la décennie 1960-1970, la supérieorité de la polychimiothérapie sur la monochimiothérapie.

Ainsi pouvait-on obtenir une rémission dans un très grand nombre de cas de leucémies aigües. Mais un phénomène aussi remarquable que la rémission caractérise ces affections : c'est la rechute, quasi-inéluctable. Aussi est-on conduit, dans l'espoir de la retarder sinon de l'éviter, à poursuivre le traitement malgré l'apparence de la guérison présentée par le malade. Malgré leur toxicité médulaire, les thérapeutes ont constaté que le traitement d'entretien améliore et prolonge la durée de la rémission (FREIREICH et al, 1963; SELAWAY 1965; COLEBATCH et al 1968). La durée de la rémission augmentant, la durée de survie s'accroît-elle aussi ? La réponse est affirmative sans conteste dans les leucémies aigües lymphoblastiques (HENDERSON 1969), plus discutée dans les leucémies aigües myéloblastiques (DAMESCHECK, NECHELES and FINKEL 1966, FREIREICH et al 1961, ELLISSON et al 1968, HENRSON 1969). Au total, il semble bien que la prolongation de la survie dépend de celle de la rémission.

La manière d'envisager ce traitement a évolué. Ce fut d'abord l'administration continue de la même drogue, par exemple la6

TRAITEMENT	NOMBRE DE PATIENTS	% DE REMISSION COMPLETE	REFERENCES
UNE SEULE DROGUE			
- Methotrexate (MTX)	48	2I	Acute Leukémia groupe B I96I
- Prédnison	72	57	FREIREICH et Al I963
- Mercapt opurine	43	27	Acute Leukémia groupe B I96I
- Cyclophosphamide	44	I8	FERMBUCH et Al. I962
- Vincritine	II9	55	KARON I963
- Daunorubicine	32	33	BERNARD et Al. I968
- Cytosine Arabinoside	I0	30	HOWARD et Al. I968
- L- ASPARAGINASE	2I	67	OCTTGEN et Al. I967
DROGUES COMBINEES			
-Methotrexate-Prednison	I54	82	FREI et Al. I965
- Vincristine-Prédnison	63	84	SELAWAY I965
- Prednison+ VIncris-tine+Daunorubicine	33	97	BERNARD et Al. I968
- Prédnison+Vincris-tine+Methotrexate+ Mercaptopurine	35	94	HENDERSON I967

T A B L E A U I

L'INDUCTION DE LA REMISSION PAR CHIMIOTHERAPIE CHEZ LES ENFANTS ATTEINTS DE L.A.L.

L'INDUCTION DE LA REMISSION PAR CHIMIOTHERAPIE CHEZ DES ENFANTS ATTEINTS DE L.A.M.

TRAITEMENT	NOMBRE DE PATIENTS	% DE REMISSION COMPLETE	REFERENCES
UNE SEULE DROGUE			
- Methotrexate	44	I6	VOGLER et Al. I967
- Prednison	39	I5	Médical Research Council I966
- Mercatopurine	3I	I0	Acute Leukemia Groupe B I96I
- Cyclophosphamide	45	4	DICK I964
- Vincristine	I4	36	CHILDREN; KARON et Al. I966
- Daunorubinine	2I	43	Adultes : CLINE And ROSENBA I968 BERNARD et Al. I967
- Cytosine Arabinoside	3I	44	HENDERSON et Al. I968
- L- Asparaginse	Information inadéquate.		
DROGUES COMBINEES			
-Prednison+Mercaptopurine	77	3	THOMPSON, HALL ou MOLONEY I965
-Methotrexate+Prednison + Mercaptopurine + Vincristine	83	29	HENDERSON And SERPICK I967
-Cytosine Arabinoside + Thioguanine	36	36	GEE, YU and CLARKSON I969
-Daunorubicine+Cytosine Arabinoside+ L-Asparaginase	23	60	GROWTHER et Al. I970
-Prednison+Mercaptopurine+Daunorubicine+ Cytosine Arabinoside	98	+ Evalué	Médical Research Council: in préparal

TABLEAU II

mercaptopurine dans un essai célèbre de l'acute Leukemia Groupe B (I963). Devant le caractère inévitable de la rechute, interprétée par analogie avec l'antibiose bactérienne comme un phénomène de résistance, on a proposé d'appliquer successivement et cycliquement toutes les drogues disponibles (BRUBAKER et Al I963; ZUELZER I969, Australian Cancer Society). Actuellement, ces politiques paraissent incorectes pour plusieurs raisons.

1) il y a une corrélation inverse entre la capacité d'induire la rémission et celle de la maintenire (FREIREICH I964).

2) la drogue capable d'induire la rémission peut don se révéler plus nocive qu'utiles dans le maintien de cette rémission (exemple : les effets secondiares des corticoïdes).

3) l'emploi pendant la rémission de doses plus faibles que pendant la poussée est illogique puisqu'il s'agit d'obtenir un effet maximum, et puisque la moelle est capable de résister davantage pendant la rémission que pendant la poussée.

Ainsi est-on conduit à deux notions importantes : celle d'un traitement d'entretien continu et celle des "réionduction". Cette dernière méthode consiste à remplacer le traitement d'entretien pendant un laps de temps court (deux semaines) en traitant le malade comme si la rechute était imminente, à des moments choisis en fonction de l'expérience.

On ne peut alore ce chapitre historique sans mentionner que la recherche thérapeutique s'oriente vers une voie différente de la chimiothérapie, celle de l'immunothérapie. C'est à un mécanisme de type immunitaire que M. BESSIS et J. BERNARD doivent d'avoir obtenu la première rémission observée au cours d'une leucémie aigüe traitée par exanguino

transfusion, en 19.7 : il s'agissait là sans doute d'une immunothérapie passive. Actuellement, plusieurs équipes dont celle de G. MATHÉ étudient activement des méthodes d'immunothérapie passive (transfusion IgG), adoptive (transfusion de lymphocytes ou greffes de moelle) et active (stimulation de l'immunité du malade par un vaccin spécifique et par le BCG).

Notre travail porte exclusivement sur la chimiothérapie antileucémique.

BASES THEORIQUES DE LA CHIMIOTHERAPIE

I) MODALITES D'INTERVENTION DANS LE CYCLE CELLULAIRE

L'idée initiale de FARBER était de contrôler, voire d'enquêter, la multiplication des cellules leucémiques en administrant des drogues qui bloquaient leur métabolisme, l'acide folique étant indispensable à la synthèse des acides nucléïques, les antifoliques devaient bloquer cette synthèse. Ce résultat est effectivement obtenu, mais il n'est pas durable puisque la rechute survient. Il fallait donc préciser davantage le mode d'action des drogues antileucémiques, et pour celà connaître d'abord leur cinétique.

La cinétique cellulaire n'a pu être étudiée que lorsqu'on a disposé d'un "marqueur" de l'acide désoxyribonucléïque, spécifique de sa synthèse. La thymidine tritiée (TH3) remplit cette condition. Elle a permis de distinguer quatre phases dans le cycle de la division cellulaire (HOWARD et PELC 1953), schématisées sur la figure I. La phase G1 est l'intervale entre la fin d'une mitose et le début de la synthèse de DNA, la phase S est la période de synthèse du DNA pendant laquelle il double, la phase G2 est l'intervalle entre la fin de la synthèse et le début de la mitose, la phase M est la mitose. Dans une population cellulaire qui se multiplie, certaines cellules sont hors-cycle, ne se divisent pas et sont dites en G0; une stimulation appropriée peu les faire entrer dans le cycle (Recrutement). Diverses manipulations permettent de grouper (Synchronisation) des cellules en voie de division et de les observer groupées (en "cohorte") à travers le cycle. Il est alors possible de mesurer le temps de division cellulaire d'une mitose à l'autre, ou temps de génération cellulaire.

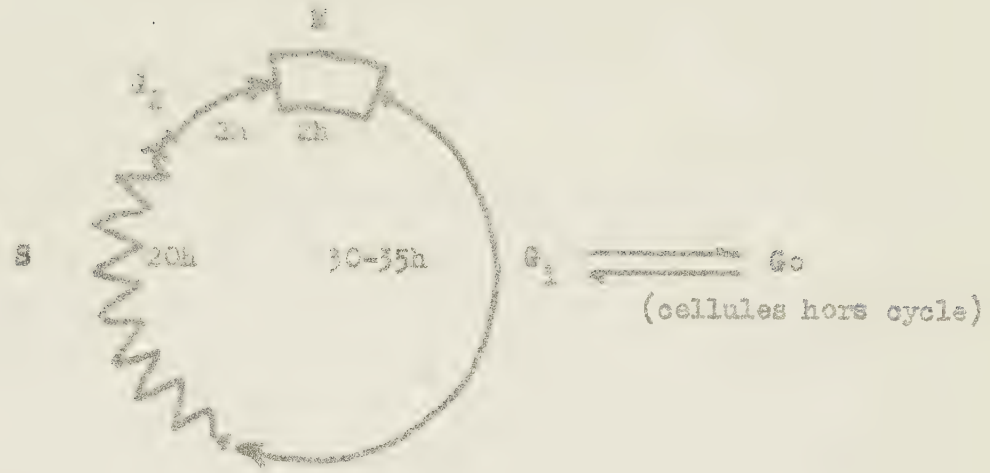


Figure :1. Cycle cellulaire (les temps indiqués sont des moyens) des cellules leucémiques.

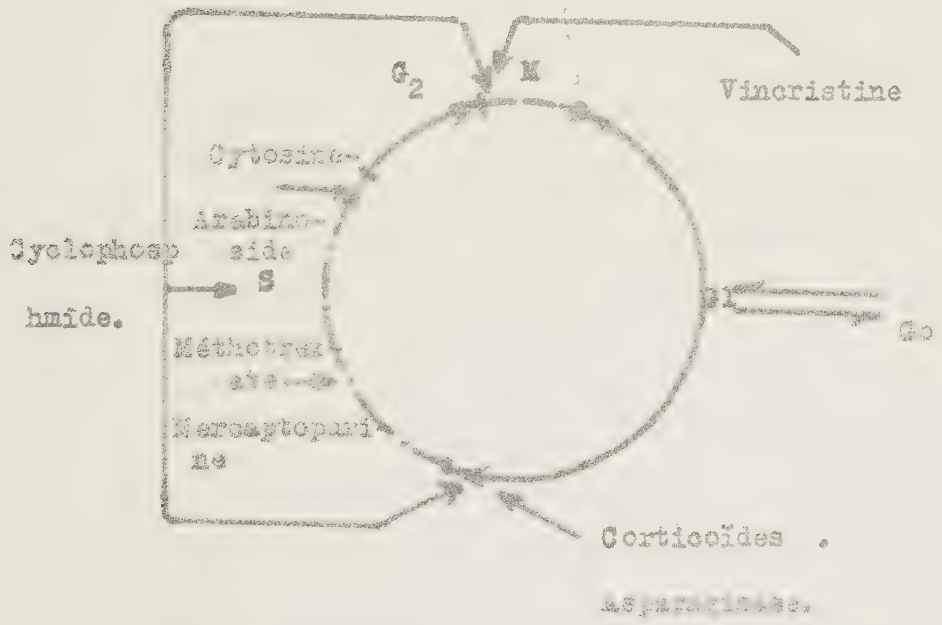


Figure2 . Action des drogues sur le cycle cellulaire.

L'application de ces techniques aux cellules leucémiques a amené des constatations très remarquables. Tout d'abord, les leucoblastes sanguins ne sont guère marqués par la TH3, ce qui indique un potentiel de division faible. Ensuite, tous les leucoblastes médullaires ne sont pas uniformément marqués : seules les grandes cellules, à chromatine fine, incorporent la TH3, se divisent une ou plusieurs fois, puis deviennent des blastes plus petits, à chromatines épaisses, qui ne se multiplient pas (GAVOSTO et coll. 1964; BAUER et FISCHER 1966); le réservoir de cellules malignes est donc constitué par des cellules hors-cycle (STRYCHMANS et coll. 1970).

Le temps de division cellulaire, variable selon les sujets étudiés, est plus long pour les cellules leucémiques que pour les cellules normales (KILLMANN 1968), puisqu'il atteint 50 à 70 heures. Enfin, l'activité proliférative varie d'un sujet à l'autre, et elle est généralement plus élevée au cours des rechutes qu'au moment du diagnostic, ce qui semble indiquer que les cellules leucémiques se multiplient d'autant plus lentement qu'elles sont plus nombreuses (SAUDERS, LAMPKIN et MAUER, 1967).

Les drogues antileucémiques sont généralement actives sur les cellules en cycle seulement; les cellules hors-cycle ne deviennent sensibles que lorsqu'elles entrent en cycle. Pulsieurs travaux récents décrivent l'activité de ces drogues sur les différentes phases du cycle cellulaire. On procède généralement à l'étude de prélèvements médullaire successifs, l'un avant, les autres après l'administration rapide, par voie intraveineuse, d'une drogue. Ont été ainsi étudiées des drogues administrées isolément ou en association (ERNST et KILLMANN, 1969 et 1970; LAMPKIN, NAGAO et MAUER, 1969 et 1971; LAMPKIN, Mc WILLIAM et MAUER, 1972). Les observations rapportées sont résumées par la figure 2, où sont indiqués les sta-

des où agissent différentes drogues.

Le moment où agissent cesdrogues étant défini, ont peut essayer de les administrer rationnellement au moment le plus opportun, après synchronisation et par recrutement préalable. Ces études ne font que débuter, et les résultats pratiques ne correspondent pas toujours aux attentes théoriques (LAMPKIN, Mc WILLLM et MAUER, I972).

2) LES PRINCIPALES DROGUES UTILISEES (JACQUILLAT, I970; CLINE, I97I; SPILL... I972).

Nous allons résumer dans cette partie les données importantes concernant les principales drogues utilisées. L'expérience thérapeutique, comme les données expérimentales, indiquent que chaque drogue a son utilité; cependant, elles ont toutes des effets secondaires dont il faut être prévenu pour les dépister; enfin, certaines ont des modes d'action identiques, et il est bien évident qu'une résistance à une drogue donnée, par exemple antifolique, s'accompagnera d'une résistance à toutes les drogues ayant le même mécanisme d'action. Il est donc utile de classer les médications antileucémiques selon leur mode d'action.

1) ANTIMETABOLITES

Les antimétabolites interfèrent avec le métabolisme normal cellulaire et peuvent être subdivées en quatre classes.

- 1.- Antifoliques :

Le methotrexate qui inhibe la réductase qui transforme l'acide folique en acide tétrahydrofolique est le plus anciennement utilisé. Il peut être administré par voie orale (comprimés à 2,5 mg), par voie injectable - intramusculaire, intraveineuse - ou intrathécale (ampoules à 5 et 20 mg). La dose habituelle est de 0,Img/Kg/jour ou 30mg/m^2/2 fois par semaine.

Rapidement absorbé par voie orale, sa concentration sanguine atteint un pic en une heure puis descend pour être négligeable 3 à 7 heures plus tard, par suite de son élimination urinaire. Il franchit bien la barrière méningée puisque sa concentration dans le liquide céphalo-rachidien est le dixième de la concentration sanguine.

Employé seul, il est plus utile pour maintenir la rémission que pour l'induire. Sa toxicité est médullaire (il provoque une carence en dérivé de l'acide folique, donc une mégaloblastose) et gastro-intestinale (anorexie, nausée, vomissements) surtout; mais il est susceptible de léser la cellule hépatique et provoquer une alopécie. L'acide folique est l'antidote de choix.

- 2.- Antipurine :

La 6-mercaptopurine (Purinethol) est un analogue des bases puriques qui inhibe la croissance bactérienne et celle des tumeurs expérimentales et dont le mécanisme d'action n'est pas exactement connu. Il est administré par voie orale (comprimés à 50mg). La dose habituelle est de 2,5mg/Kg/jour.

Il est rapidement absorbé par voie orale, transformé ensuite par un enzyme (la xanthine-oxydase) en acide 6-thiourique; cette dernière particularité explique que son action et donc sa toxicité, puisse être renforcée par les inhibiteurs de la xanthine-oxydase. Comme l'allopurinol (dont l'administration est conseillée pour éviter la formation excessive d'acide urique lors de la lyse cellulaire). Il est éliminé par voie urinaire.

Employé seul, il est plus utile pour maintenir la rémission

que pour l'induire. Sa toxicité est médullaire essentiellement (moindre que celle du méthotrexate), mais il inhibe aussi la multiplication des cellules épithéliales digestives (d'où les ulcérations buccales et pharyngées qu'on peut observer); la lyse cellulaire peut provoquer une lithiase urique; uneatteinte hépatique avec ictère, regressif à l'arrêt du traitement, a été décrit.

- La 6-Thioguanine(Thioguanine) a une action voisine. Elle n'est pas potentialisée par l'allopurinol. En association avec d'autres drogues comme la Cytosine-Arabinoside , elles'est montrée plus synergique que la 6-Mercaptopurine (CAREY, I970). La dose habituellement utilisée est alors de 2,5mg/Kg/jour (GEE, I969).

6 3.- Antipyrimidine :

La Cytosine-arabinoside (Cytosar) est un analogue des bases pyrimidiques et son activité est strictement limitée aux cellules Synthétisant l'ADN. Elle a pu être employée comme agent anti-viral (Virus ADN) et agit sur les leucémies murines. Elle n'existe que sous forme injectable(intramusculaire ou intraveineuse) et sa conservation nécessite strictement l'emploi de réfrigérateur à + 4°c. On administre habituellement 2-3mg/Kg/jour ou I00mg/M^2/jour.

Son métabolisme est mal connu mais sa toxicité est certainement plus nette que celle des antimétabolites déjà cités. Cette toxicité médullaire et portant sur les trois lignées conduit à une mégaloblastose et surtout à une leucopénie et une thrombopénie difficiles à maitriser. Ceci explique que bien qu'elle soit active aussi bien pour induire la rémission que pour la maintenir

(HOWARD, 1968), elle soit surtout employée dans les traitements d'induction, isolément (FREIREICH, 1970) ou plus souvent en association avec d'autres drogues : 6-thioguanine ou Daunorubicine (CAREY, 1970).

- 4.- Enzymes :

La L-Asparaginase détruit l'asparagine, acide aminé très répandu mais synthétisé seulement par les cellules normales, pensait-on jusqu'à une date récente (BERNARD, 1970). Son extraction d'E.Coli en faisait une drogue coûteuse, sa synthèse expérimentale devrait en abaisser le prix de revient. Elle est utilisée par voie intramusculaire ou intraveineuse exclusivement, à la dose de 1000 U./Kg/jour en moyen (BOIRON, 1968).

Sa principale caractéristique est théoriquement d'être active sur les cellules malignes exclusivement. L'expérience a montré qu'elle ne l'était pas toujours, et l'on a appris par la suite que les cellules malignes pouvaient comme les cellules normales synthétiser une aspargine-synthétase. L'expérience a montré aussi qu'elle pouvait être active sur le tissu hépatique, entrainant des syndromes hémorragiques. Enfin cette protéïne étrangère provoque assez souvent des réactions allergiques (urticaire, éruptions cutanées, fièvre, intolérance digestive). Ces inconvénients ont conduit à l'utiliser en association, avec la Vincristine et la prédnisone le plus souvent.

2) AGENTS ALKYLANTS

Ils agissent sur les acides nucléïques dont ils remplacent un atome d'hydrogène par un radical alkylé (par exemple R-CH_2-CH_2-).

Cette alkylation provoque des ruptures dans la chaine d'ADN et des liaisons entre les deux bandes de la double hélice(CLINE I97I)

Le Cyclophosphamide (Cytoxan ou Endoxan) est le plus actif dans les leucémies. Il peut être administré per os (comprimés à 50 mg) ou par voie intraveineuse (ampoules à I00 et à 200 mg).La dose habituelle est de 3 mg/Kg/jour ou de I00 mg/M^2/jour.

Il peut être employé pour induire la rémission surtout en association mais se montre plus actif pour la maintenir (HOLLCOMB I967). Comme les autres agents alkylants, mais à un moindre degré, il a une gamme étendue d'effets secondaires; les plus fréquents sont une intolérance digestive, une alopécie et une insuffisance médullaire. Son emploi à forte dose par voie veineuse peut provoquer une cystite hémorragique favorisant l'infection urinaire, qui ne cède pas toujours à l'arrêt du traitement; on peut l'éviter par la prise de grandes quantités de boissons.

3) AGENTS INTERFERANT AVEC LA TRANSCRIPTION DE L'ARN :

Parmi les inhibiteurs de la synthèse d'ARN, la Daunorubicine (Rubidomycine) et l'adriamycine qui en est très proche agissent, semble-t-il en empêchant la transcription du Code génétique au niveau de l'ARN. La Daunorubicine est exclusivement employée par voie veineuse (ampoules dosées à 20 mg) à la dose de I à 4 mg/Kg/jour ou 60 mg/M^2/jour.

Elle est efficace dans l'induction de la rémission et non dans son maintien. Elle est extrèmement toxique pour la moelle ossause et la marge entre la dose totale efficace et les doses aplasiantes est si étroite que son emploi isolé implique prati-

quement le passage par une phase d'aplasie médullaire pour arriver à obtenir une rémission. Par ailleurs, elle est toxique pour le myocarde (arythmie, infarctus, défaillance cardiaque) chez les sujets prédisposés (âgés) et chez tous les leucémiques lorsque la dose totale atteint 35mg/Kg ou 350 mg/M^2. Aussi faut-il éviter son emploi chez les malades de plus de 65 ans et s'en tenir à une dose maximale de 600 mg/M^2 (BERNARD, 1972).

Cette toxicité rend son emploi délicat en l'absence de moyens thérapeutiques symptomatiques puissants, y compris la transfusion de leucocytes (BUSSEL, 1971). On conçoit que son utilisation moins massive, dans le cadre d'association thérapeutique puisse être plus maniable.

4) AGENTS DONT LE MODE D'ACTION EST INCERTAIN

- 1.- Corticostéroïdes

- La Prédnisone (Cortancyl) est la plus utilisée par voie orale (comprimés à 1 et à 5 mg) et l'Hydrocortisone par voie veineuse. Bien que leur action lympholytique soit connue de longue date, on ignore encore leur mécanisme d'action exact. Ils sont efficaces pour induire la rémission, non pour la maintenir. Les doses recommandées varient très largement selon les auteurs, faibles pour les uns (WINTROBE, 1967) habituellement élevées jusqu'à 3 mg/Kg/jour ou 90 mg/M^2/jour.

Leurs effets secondaires indésirables sont trop connus pour qu'on y insiste. Ils sont inévitables avec les doses fortes utilisées de façon prolongée.

- 2.- Alcaloïdes :

La Vincristine (Oncovin), dérivée de la Vinca-Roséa, a un mode d'action incomplètement connu : elle permet la duplication chromosomique mais bloque la mitose à la métaphase (d'où l'expression de "poinson du fuseau") et elle inhibe peut-être l'ARN ribosomial. Elle est utilisée par voie intraveineuse stricte seulement (ampoules à I mg) à la dose de I-2 mg/M^2/semaine ou 0,05 mg/Kg/semaine.

Son efficacité est limitée à l'induction de la rémission, et elle ne s'emploie guère qu'en association pour celà. Sa toxicité la plus grave porte sur le système nerveux (polynévrite sensitivo-motrice surtout, encéphalite parfois) et une aréfléxie tendineuse en est le premier signe. Moins grave, parceque progressivement regressive, est l'alopécie parfois constatée; de même pour une constipation qui va exceptionnellement jusqu'à l'iléus paralytique.

- 3.- Methyl-G.G

Le Méthylglyoxal-bis-guanyl-hydrazone (Méthyl-G.G), dont le mécanisme d'action est inconnu, est utilisé par voie parentérale, intraveineuse surtout (ampoules à I00 mg). La dose habituelle est de 2 mg/Kg/jour.

Son action antileucémique médiocre le fait utiliser surtout comme drogue de relai, en association, au moment d'une rechute. Aux incidents digestifs ou muqueux habituels avec la plupart des drogues citées il faut ajouter la possibilité d'accidents pulmonaires et hypoglycémiques, cette dernière possi-

bilité faisant conseiller l'absorption de sucre pendant la perfusion.

L'énumération ci-dessus, incomplète parceque limitées aux principales drogues, permet de comprendre un certain nombre de faits :

1°- il n'y a pas de drogue miracle : elles ont toutes une efficacité limitée, et des effets secondaires indésirables.

2°- la polychimiothérapie a des chances d'être plus efficace que la monochimiothérapie, lorsqu'elle associe des drogues aux modes d'actions différents.

3°- le traitement de choix devrait comporter des drogues rapidement actives et peu toxiques : malheureusement l'expérience montre que ceci n'est possible que dans les formes lymphoblastiques (par exemple : corticoïdes+Vincristine) car les drogues qui se sont montrées actives dans les formes myéloblastiques sont toutes de profonds dépresseurs médullaires (par exemple : Cytosine-Arabinoside, daunorubicine).

4°- un traitement très aggréssif est théoriquement souhaitable dans les formes non lymphoblastiques. Mais il n'est possible qu'à condition de pouvoir lutter contre l'insuffisance erythrocytaire, leucocytaire et plaquettaire qu'il provoque, et il peut malgré celà entrainer la mort du patient.

5°- En Algérie, l'utilisation de drogues disponibles théoriquement est limitée par divers facteurs : approvisionnement, coût (par ex. L-Asparaginase) problème de conserva-

tion et de transport (par ex. Cytosine-Arabinoside). Il faut tenir compte de tous ces faits dans le choix d'une conduite thérapeutique, dont nous allons voir maintenant les principes.

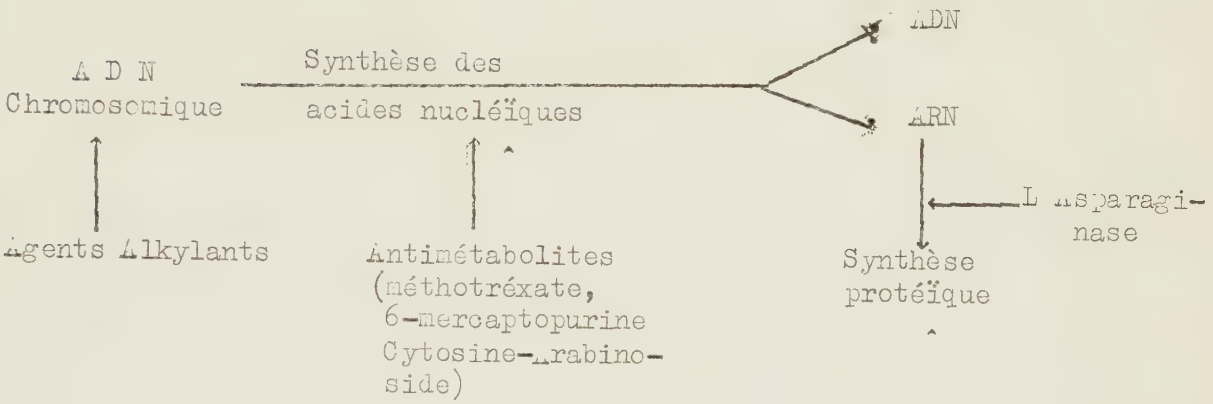


Fig. 3.- Site d'action des principales drogues citées

3) LES PRINCIPES DE LA CHIMIOTHERAPIE ANTI LEUCEMIQUE

Lorsqu'une rémission a pu être obtenue dans quelques cas de leucémies aigues, l'objectif du traitement a été d'en obtenir le plus grand nombre possible. Lorsqu'il a été démontré que la durée de la rémission conditionne celle de la survie (HENDERSON, 1969) le second objectif assigné au traitement a été de la prolonger le plus possible. Enfin, la possibilité d'observer de très longues survies sans rechutes (BURCHENAL, 1965; JACQUILLAT, 1970; KRIVIT, 1970) conduit à rechercher le moyen d'obtenir une guérison vraie de l'affection.

Schématiquement, le premier objectif - induction de la rémission- est dévalu au traitement d'attaque; le second objectif - maintien de la rémission - est l'objet du traitement d'entretien. Certains complètent le traitement d'attaque par un traitement de consolidation qui précède le traitement d'entretien proprement dit. La question d'une cure radicale (ou d'une très longue survie) est encore controversée.

1.- Induction de la rémission

Le traitement de la maladie, une fois le diagnostic posé, comporte deux difficultés:

Tout d'abord, l'organisme est envahi par les cellules leucémiques et il faut arriver à les détruire en préservant les cellules normales dans la mesure du possible: c'est le but de la chimiothérapie.

Mais en même temps le sujet souffre d'insuffisance sanguine, avérée - anémie, infections, hémorragies - ou potentielle - par suite de l'envahissement médullaire - et il faut pallier cette insuffisance : c'est le but du traitement symptomatique.

Il faut souligner ici, une fois de plus, que la chimiothérapie antileucémique aggrave l'insuffisance médullaire : elle constitue donc un facteur aggravant, sur le plan sympthomatique. Appliquer une chimiothérapie aggresive suppose que l'on en puisse systématiquement corriger les effets nocifs; c'est théoriquement possible au moyen de transfusion érythrocytaire, leucocytaire et plaquettaire, mais celà n'est pas toujours réalisable en pratique, particulièrement lorsque l'approvisionnement en sang n'est pas assez abondant pour répondre à tous les besoins. Aussi les possibilités pratiques de la chimiothérapie anti leucémique trouvent-elles leurs limites dans celles des possibilités pratiques du traitement symptomatique. Cependant, nous ne traiterons pas ici de ce problème qui fait l'objet d'un travail concommittant (BAGRICHE, 1972).

Les données de l'expérimentation et celle de l'expérience concordent pour montrer qu'il est souhaitable d'employer plusieurs drogues plutôt qu'une seule, le problème étant d'obtenir un résultat rapidement avec le moins d'effets secondaires possibles. Un modèle a été proposé par FREIREICH et FREI (1965) pour choisir les drogues. Si l'on suppose que les médications choisies agissent indépendamment l'une de l'autre, la proportion de rémissions complètes (PRC) que l'on peut espérer d'une combinaison de deux drogues A et B sera :

$$PRC_{A+B} = PRC_A + PRC_B \frac{(100 - PRC_A)}{100}$$

Par exemple, si chaque drogue obtient 50 p.cent de rémissions complètes, indépendamment de la résistance ou de la réponse à l'autre, on aura sur une série donnée : 25% répondant à A seulement, 25% répondant à B seulement, 25% répondant à A et à B, et 25% résistant à A et à B, soit au total

75% de rémissions complètes. Si l'on utilise trois drogues ayant la même efficacité, 50 p.cent, le pourcentage de rémissions complètes pourra être de 87,5%, et ainsi de suite.

Ce calcul effectué sur la première partie du tableau I donne des résultats inférieurs à ceux que l'on observe dans la seconde partie. FREIREICH (1963) obtient 57 p.cent de RC avec la prédnisone, et KARON (1963) 57 p.cent avec la vincristine; la combinaison des deux drogues devrait aboutir à un pourcentage de rémissions complètes voisin de 79, alors que SELLWRY (1965) en obtient 84. Si l'on ajoute à cette association la Daunorubicine qui a donné seule 33 p.cent de RC à J. BERNARD (1968) on devrait espérer 89 p.cent de RC alors que le même auteur en observe 97 p.cent. CES constatations montrent (I) que les résultats obtenus dans les formes lymphoblastiques dépassent ce qu'on pourrait espérer de la seule addition des effets, ce qui suggère donc, (2), que certains cas résistants à chacune des drogues isolément doivent être sensibles à leur assiciation (synergie d'action).

Ce raisonnement peut donc être exploité en pratique, à deux réserves près. La première, c'est que les pourcentages de rémission obtenus pour chaque drogue isolément le sont à partir de séries généralement différentes pour qu'ils soient valablement utilisés il faut (I) employer les drogues aux doses indiquées par les auteurs et (2) utiliser concommitement les mêmes traitements symptomatiques qu'eux, en fonction de ce que nous avons dit ci-dessus du traitement symptomatique. Cette seconde condition est généralement remplie dans les centres spécialisés européens et Nord Américains; il est douteux qu'elle puisse l'être partout dans le monde. La première condition est généralement remplie dans le traitement

des formes lymphoblastiques, mais non dans les formes myeloblastiques où les drogues utilisées étant en règle plus myélotoxiques sont administrées à des doses inférieures à celles de chacune utilisée isolément.

Ces principes étant énoncés, leur application a donné lieu à des essais trop nombreux pour être cités ici. Les tableaux I et II montrent les résultats obtenus par quelques uns d'entre eux. Pour les leucémies aigues lymphoblastiques, la combinaison de trois drogues a permis d'otenir dans des Centres spécialisée une rémission dans la presque totalité des cas. Des résultats aussi brillants ne sont pas envisageables encore les autres formes de leucémies où les essais se poursuivent avec des schémas nombreux dont on trouvera les résultats dans la revue générale récente de J. BERNARD, Cl. JACQUILLAT et M. WEIL (I972). CROWTHER (I970) obtient une rémission complète dans I4 cas sur 23 (6I p.cent) avec l'association Cytosine-Arabinoside + Daunorubinine ± Asparaginase; cette même association a donné I4 rémissions complètes chez 63 malades traités par l'Acute Leukémia Groupe B (CAREY, I970).

J. BERNARD (I972) obtient 32 rémissions complètes chez 63 malades traités (50 p.cent) par Asparaginase + Cyclophosphamide + Cytosine-Arabinoside + Daunorubinine. CLARKSON (I97I) obtient les résultats les plus impressionnants avec l'administration biquotidienne de Cytosine-Arabinoside et de Thioguanine : I8 rémissions complètes sur 27 cas, soit 67 p.cent.

- 2.- Maintien de la rémission

Il ne fait aucun doute que l'abstention thérapeutique pendant la période de rémission est condamnable ; les résultats publiés en I963 par FREIREICH et ses collaborateurs montrent que la médiane de la rémission et celle de la survie sont resptivement : 2,2 et 11 mois lors-

que le malade n'est pas traité; 8,2 et I2,5 mois lorsque le malade est traité; une étude plus récente de G. MATHE (I969) montre que I0 malades en rémission laissés sans traitement à titre de groupe-témoin avaient tous réchuté au I30e jour, soit en un plus de 4 mois. Il faut donc traiter les malades pendant cette période, tout le problème étant de savoir comment.

- 1) Un traitement de consolidation est appliqué dans quelques Centres. Il consiste à traiter le malade vigoureusement lorsque la rémission est constatée, par une association ou une séquence plus ou moins complexe. Le but de ce traitement, encore appelé chimiothérapie complémentaire cytoréductrice est d'amener le nombre de cellules malignes survivantes à un chiffre inférieur à celui que l'on obtient par le traitement d'induction seul (cf infra). Son inconvénient est évidemment d'aggresser la moelle; cet inconvénient est moins grave lorsque la moelle est normale que lorsqu'elle est envahie. Bien évidemment, on ne dispose d'aucun moyen pour contrôler la diminution du nombre total de cellules leucémiques durant cette phase du traitement, dont les modalités sont forcément arbitraires.

- 2) Le traitement d'entretien proprement dit peut comprter différentes méthodes : administrer une seule drogue, ou bien plusieurs de façon successive (séquentielle) ou cyclique (les traitements cycliques comportent l'administration de plusieurs drogues, mais une à la fois pendant une courte période, suivant un ordre préétabli; les traitements séquentiels utilisent plusieurs drogues, une à la fois pendant une longue période). La comparai-

son de ces diverses méthodes peut être faite dans les leucémies aigues lymphoblastiques où les séries publiées sont les plus importantes. Elle montre que le résultat obtenu sur la durée de la rémission est : de 8,4 mois avec la 6-mercaptopurine (FREIREICH, I963); I0,4 mois avec le méthotrexate à fortes doses deux fois par semaine administré per os (Acute Leukémia Groupe B, I969) et 11 mois lorsqu'il est administré par voie intramusculaire (SELAWRY, I965); 11 mois avec un traitement cyclique (ZUELZER, I964) et autant avec un traitement séquentiel (KAUDER I967).

Ces différentes méthodes paraissent donc obtenir des résultats comparables étant donné que le fait d'administrer une seule ou deux drogues permet de garder en réserve plusieurs autres lorsqu'une rechute témoignera d'une résistance, l'opinion prévaut actuellement de choisir une chimiothérapie d'entretien de ce type.

- 3) Les réinductions prophylactiques ont été proposées par l'équipe de J. BERNARD, en I964. Elles consistent à appliquer à intervalles réguliers, prédéterminés, pendant une période de 8-I5 jours, le même traitement qu'au début de la maladie. Il s'agit en quelque sorte de devancer l'apparition de la rechute en détruisant les cellules leucémiques qui pourraient se développer sans que celà soit visible; le terme de prophylactique indique que le traitement est appliqué avant l'expression clinique de la maladie. L'expérience du groupe de J. BERNARD (I972) montre que la médiane de survie est de plus de trois ans pour les sujets de

moins de 20 ans, inférieure à I8 mois pour les autres. Les résultats obtenus par d'autres groupes avec la technique des réinductions systématiques sont comparables (HENDERSON, I969; PINKEL, I97I) et concernent, comme ceux de l'équipe parisienne, les leucémies aigues lymphoblastiques.

La prévention des localisations méningées, résistantes à la plupart des drogues administrées per os, intraveineuses ou intramusculaires est difficile à réaliser. Les techniques habituelles consistent soit à administrer du méthotrexate par voie intra-thécale une fois par mois par exemple, soit à irradier le système nerveux central à une dose de I200 à 240 rads à la fin du traitement d'induction; comme on peut le faire en cas de localisation méningée avérée (SULLIVAN, I969).

- 3.- Une visée curative ?

La possibilité de très longues survies (BURCHENAL, I965; JACQUILLAT, I970) est actuellement un fait avéré, et concernant surtout les formes lymphoblastiques. Il ne fait pas de doute aujourd'hui (BERNARD, I972) qu'elles sont favorisées par le traitement d'entretien.

- 1) La chimiothérapie à visée curative repose sur des données expérimentales. SKIPPER, SCHABEL et WILCOX (I964) en ont établi les principes sur la leucémie expérimentale de la survie L 1210. En extrapolant à l'homme-avec tous les risques d'erreurs que celà comporte - on peut admettre qu'une leucémie est visible lorqu'elle comporte 10^{12} cellules, soit un kilogramme (FREI et FREIREICH, I965). La réduction des blastes à 1 p.cent des cellules médullaires, c'est-à-dire ce qu'il est convenu d'appeler la rémission hé-

matologique, diminue la masse cellulaire de 2 à 4 logarithmes. Dans le modèle L 1210, il est démontré qu'un traitement donné à une dose fixe détruit non pas le même nombre de cellules, mais la même fraction logarithmique de ce nombre. Ce modèle justifie tous les traitements de consolidation et surtout les traitements d'entretien avec réinduction prophylactique pouvant progressivement réduire le nombre de cellules leucémiques. Il est hors de doute que le modèle de SKIPPER n'est pas transposable à l'homme tel quel, mais les programmes thérapeutiques qui s'en inspirent sont ceux qui ont donné les meilleurs résultats.

- 2) L'immunothérapie active constitue la troisième voie d'approche. Elle repose sur le modèle L 1210 en supposant que, chaque traitement ne pouvant détruire qu'une fraction déterminée des cellules leucémiques quel qu'en soit le nombre, il faut stimuler l'organisme pour qu'il détruise lui-même ce qui reste. Le fait d'adjoindre à l'immunothérapie une chimiothérapie en diminue l'efficacité (MATHE, 1971) ce qui peut s'expliquer par l'effet immunodepresseur des drogues antileucémiques.

Peut-on parler de guérison, et si oui, à quel moment? ZALUSKA et coll. (1970) ont traité 229 enfants dont 15 ont une survie de plus de trois ans; le traitement a été arrêté chez 9 d'entre eux, pendant [illegible]. Dans [illegible], ils observent une rechute. On peut légitimement se poser la question de la possibilité d'une cure radicale pour les 7 malades sans rechute laissés sans traitement.

TROISIEME PARTIE

EXPOSE DES CAS PERSONNELS

1) CAS DE MALADES

- 1.- Cas

- 2.- Traitements appliqués

  1) Traitement d'attaque

  2) Traitement d'entretien

  3) Traitement de reprise

  4) Drogues de relai

- 3.- Détaillants de ces techniques

- 4.- Critères d'appréciation des résultats

2) RESULTATS

- 1.- Induction de la rémission

- 2.- Maintien de la rémission

- 3.- Durée de vie des malades

I) CAS ET METHODES

- 1 - Cas

Notre étude port sur 132 malades hospitalisés à la Clinique Hématologique d'Alger du 1/01/1967 au 31/03/1972. Il s'agit de 85 sujets du sexe masculin et 47 sujets du sexe féminin, comportant 37 garçons et 17 filles(arbitrairement, nous classons parmi les adultes les sujets âgés de 15 ans et plus. Sur le plan cytologique, nous classons les malades en deux grandes catégories : ceux qui sont atteints d'une forme lymphoblastique aigue (LAL) et ceux qui sont atteints d'une forme myeloblastique ou autre (LAM). Nous disposons ainsi de 65 cas de LAL et 67 cas de LAM.

- 2 .- Traitements appliqués

1) Traitement d'attaque (Tableau III)

Le traitement d'attaque utilisé depuis Octobre 1966 est une polychimiothérapie utilisant la prédnisone, la vincristine, l'a-méthoptérine ou méthotrexate et la 6-mercaptopurine. Les modalités du traitement ayant été longuement exposées ailleurs (BENLATRACHE, 1969) MESSERSCHMITTE, 1971), nous les indiquerons brièvement ici.

En dehors du traitement symptomatique, qui ne fait pas l'objet de notre travail, les sujets atteints de LAL étaient traités par l'association prédnisone (3 mg/Kg/jour ou 90 mg/M^2/jour) et vincriqtine (1 mg/M^2 pour la première injection, puis(1 à 2mg/M^2/semaine), et les autres à l'association des quatre drogues citées : prédnisone (mêmes doses)+ vincristine (1mg/M^2/semaine)+ a-méthoptérine (5mg/M^2/jour) et 6-mercaptopurine (1,25mg/Kg/jour).

	INDUCTION	ENTRETIEN		RECHUTE	ENTRETIEN
		Fond	Réinduction prophylactique		
L AL	P + V	M et (1)-2-4-7-11-18-24..		PV±D ---ou--- I VAMP ou PAVE	idem
L A M	V+A+M+P	ou E	2-4 - 6-9-12-15-18-		

TABLEAU III.- Schéma de traitement des leucémies aigues -(1967 - 1972)-

A= Améthoptérine = méthotrexate

D= Daunorubicine = rubidomycine

M= 6-mercaptopurine = purinéthol

P= Prednisone = crotancyl

V= Vincristine = oncovin

E= Cyclophosphamide = endoxan

	Cyclophosphamide	Daunorubicine	Cytosine Arabinoside	Péthyl G A G	Asparaginase
Induction	7	6	-	-	-
Rémission et Réinduction	6	12	-	-	-
Rechute	6	15	3	3	1

TABLEAU IV.- Nombre de malades ayant reçu des drogues de relai

2) Traitement d'entretien (Tableau III)

En période de rémission, le traitement de fond à comporté l'administration quotidienne de 6-mercaptopurine à la dose de 2,5mg/Kg/jour, pendant la première rémission, à l'exception d'un malade qui a reçu en même temps du méthotrexate.

Ce traitement de fond a été interrompu par des réinductions prophylactiques comportant l'administration des drogues utilisées pour induire la rémission, aux mêmes doses, pendant deux semaines, selon le protocole exposé par JACQUILLAT en I966 et publié en I968. L'espacement des réinduction a comporté deux types : de I967 à Septembre I970, les I°, 2°, 4°, 7°, II°, I8°, 24° mois...; à partir d'Octobre I970, la plupart des malades a reçu ses réinductions le 2°, 4°, 6°, 9°, I2° mois puis tous les trimestres.

La surveillance du traitement comportait dans la mesure du possible -c'est-à-dire lorsque les malades avaient la possibilité d'accéder à un laboratoire- le contrôle biquotidien de leur hémogramme. Au moment des réinductions, un prélèvement médullaire, un examen cytologique du liquide céphalo-rachidien et une injection intra-thécale de méthotrexate (0,Img/Kg) étaient systématiquement opérées.

3) Traitement des rechutes

Lors de la première rechute, sanguine et/ou médullaire, le traitement d'induction initial était à nouveau administré, sans modification dans les LAM. Pour ce qui est des LAL, ce traitement était modifié en cas d'echec patent (constaté au

bout de 2 à 3 semaines), soit par l'adjonction d'une injection hebdomadaire de Daunorubicine (Img/Kg), soit en passant au traitement dit VAMP (à cause des initiales des drogues utilisées) utilisé pour les LAM. De rares malades ont reçu des drogues de relai, ainsi qu'il est indiqué ci-dessous.

Il est impossible de systématiser le traitement appliqué aux rechutes ultérieures. Celles-ci étaient traitées avec le modèle dit VAMP ou avec des drogues de relai lorsque celà était possible.

4) Drogues de relai (Tableau IV)

Les seules drogues de relai habituellement disponibles pour nous ont été la Daunorubicine et la cyclophosphamide. Cette dernière drogue a été utilisée soit dans des associations visant à induire la rémission, soit à titre de traitement d'entretien (Traitement de fond ou réinductions prophylactiques) au lieu et place de la 6-mercaptopurine, à la dose moyenne de I,5mg/Kg/jour chez une quinzaine de malades. D'autres malades ont reçu, à titre d'induction seulement (en cas de résistance ou de rechute), de la Daunorubicine (Img/Kg/semaine). De rares malades (trois) ont reçu du méthyl-glyoxal-bis-guanil-hydrosone et de la cytosine-arabinoside. Un malade a reçu de la L-asparaginase.

- 3. - Défaillances dans ces techniques

Les traitements tels qu'ils sont exposés ci-dessus n'ont pas été absolument rigoureux. Celà tient à diverses raisons que l'on

peut résumer ainsi :

(1) Il n'a pas été possible d'appliquer le traitement d'induction à tous les malades : certains sont morts très rapidement après leur admission en service d'hôpital, d'autres sont arrivés avec un état d'aplasie médullaire interdisant l'usage des antimitotiques faute d'en pouvoir contrôler parfaitement les conséquences. En effet, sur les 132 malades dont nous avons fait état, 113 ont vu ce traitement appliqué (59 LAL et 54 LAM), et 91 pendant plus de deux semaines (53 LAL et 38 LAM).

(2) Tous les malades en rémission n'ont pas suivi leur traitement d'entretien régulièrement, pour des raisons matérielles le plus souvent, soit en l'abandonnant, soit en retardant le moment de se présenter à nouveau à l'hôpital. Ainsi, sur 44 LAL en rémission, 32 (soit 73%) ont réellement suivi le schéma indiqué ; sur 23 LAM en rémission, 20 (soit 87%) ont régulièrement suivi leur traitement. Le taux d'assiduité au traitement est en moyenne de 8 malades sur 10 (52 sur 67).

(3) Nous n'avons pas toujours disposé en temps opportun des drogues que nous utilisons habituellement. Il est arrivé qu'un autre corticoïde remplace la prédnisone, ou, fait plus grave, qu'un ou plusieurs antimitotiques manquent à la fois. Ce défaut d'approvisionnement a évidemment compromis la qualité des soins apportés aux leucémiques.

- 4. Critères d'appréciation des résultats

Les résultats exposés ci-après le sont en fonction des données ci-dessus. Il a paru opportun d'exposer côte-à-côte les résultats

obtenus dans tous les cas, et ceux obtenus dans les meilleurs d'entre eux -c'est-à-dire, au minimum, lorsque le traitement a été appliqué ou régulièrement suivi. La première catégorie de résultats indiqué ainsi ce que l'on peut espérer des techniques thérapeutiques exposées dans les conditions effectives d'exercice en Algérie. La seconde catégorie indiquera ce que l'on pourrait espérer de ces mêmes techniques en améliorant leurs conditions d'application.

Nous entendons sous le terme de rémission complète : l'absence de blastes dans le sang avec un hémogramme voisin de la normalité; un médullogramme comportant moins de 5% de blastes; un liquide céphalo-rachidien normal. Ces critères sont ceux communément adoptés (BISEL, I956) bien que certains thérapeutes soient plus restrictifs (MATHE, I968).

2) RESULTATS

- I. - Induction de la Rémission :

Le tableau N° V ci-après exposent les résultats obtenus : pour la totalité des malades, pour les malades ayant effectivement reçu une chimiothérapie anitileucémique, et pour les malades ayant reçu cette chimiothérapie pendant deux semaines, délai que l'on peut considérer comme nécessaire pour que les drogues aient le temps d'agir. Sur l'ensemble des malades, nous avons observé 67 rémissions, soit une proportion de 50% pour la totalité des I32 malades, de 59 p.cent pour les malades effectivement traités, et de 73 p.cent pour les malades traités plus de deux semaines. Le détail par type d'affection figure sur le tableau. Les résultats par sexe et par âge sont reportés sur le tableau VI.

	NOMBRE DE MALADES						
	RÉMISSION		Traités plus de 15 jours	Traités	Total	Echec	
	n	%				n	%
LAL	44	68			65	21	32
		75		59		15	25
		83	53			9	17
LAM	23	32			67	44	68
		45		54		31	55
		60	38			15	40

TABLEAU N° V.- Résultats du traitement d'induction

Les pourcentages sont établis par rapport au nombre de malades qui figurent sur la même ligne horizontale

	LAM				LAL				TOTAL			
	M		F		M		F		M		F	
	R	n	R	n	R	n	R	n	R	n	R	n
Enfants	4	10	5	7	22	27	6	10	11	17	26	37
Adultes	9	28	7	22	10	20	4	8	11	30	19	48
Total	67				65				132			

TABLEAU VI.- Résultats du traitement d'induction selon le sexe et l'âge

(M = masculin; F = féminin; R= rémission; n = nombre)

- 2. - Maintien de la rémission

Les tableaux VII et VIII indiquent la durée de la première rémission pour la totalité des malades et pour les malades ayant régulièrement suivi leur traitement d'entretien, respectivement. Il est plus commode d'exprimer cette durée graphiquement : c'est l'objet des figures 4 et 5.

Ces figures permettent de noter que la durée de la première rémission est pour 50% des malades (médiane) de 4,5 mois environ pour la totalité des malades, de 3,5 mois pour les LAL et de presque 5mois pour les LAM. Pour les malades assidus au traitement, ces chiffres sont approximativement les mêmes.

DUREE 1ère REMISSION	L A L		L A M		T O T A L	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Plus de 1mois	42	95,4	22	95,7	64	95,5
Plus de 2mois	33	75	I7	73,9	50	74,6
Plus de 3mois	25	56,8	I5	65,2	40	59,7
Plus de 6mois	I5	34,I	9	39,I	24	35,8
Plus de I an	4	9,9	3	I3	7	I0,5
	sur 44 cas		sur 23 cas		sur 67 cas	

TABLEAU VII.- Durée de la première rémission
(Totalité des malades)

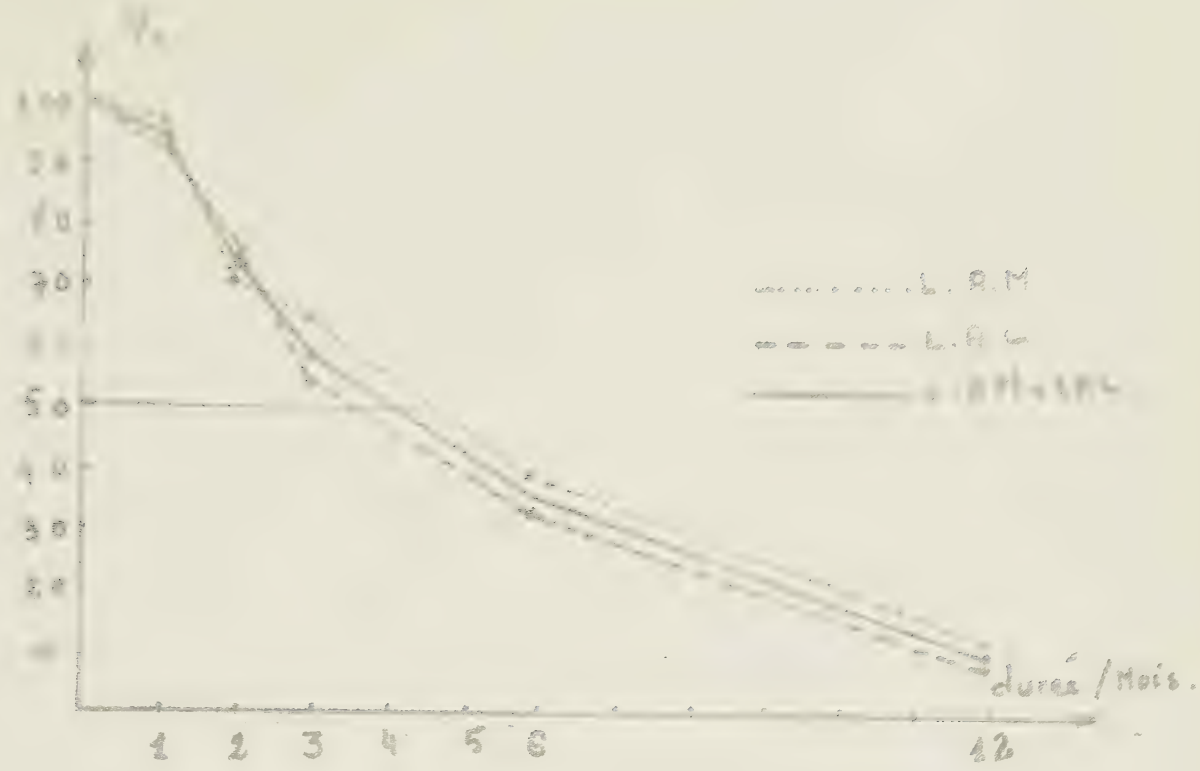
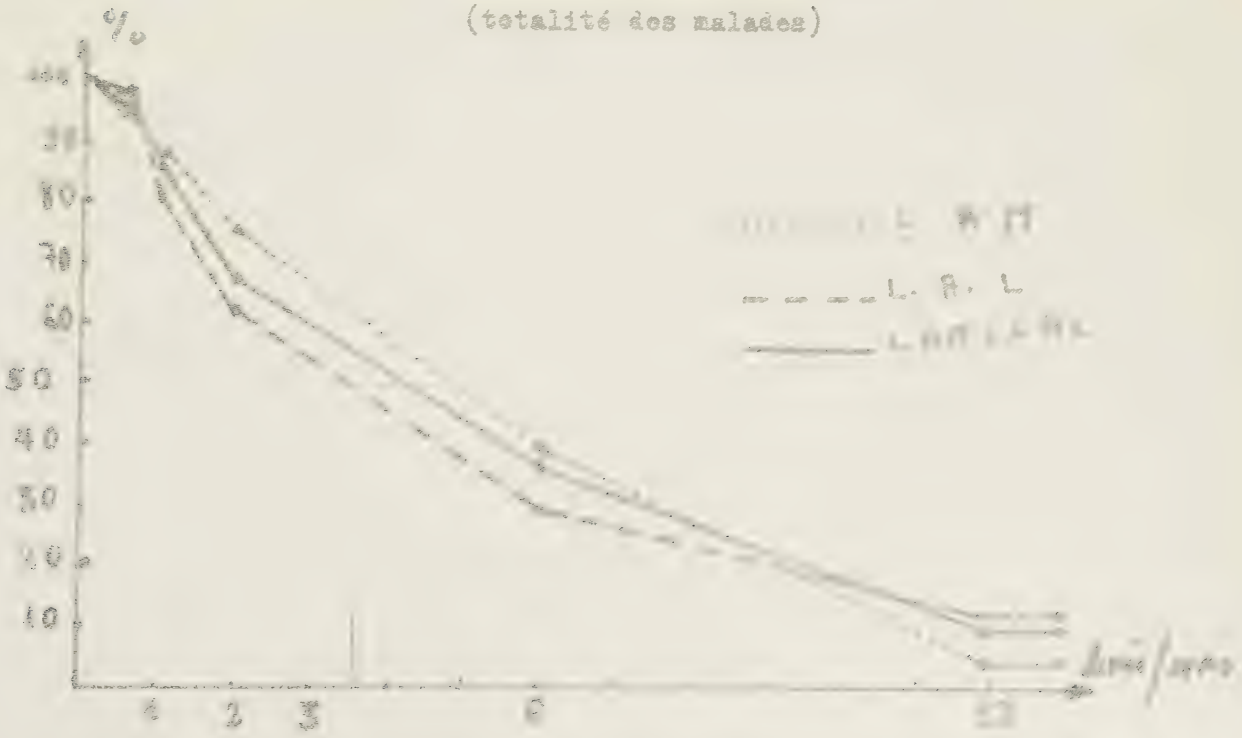


Figure : 4 : durée de la première rémission

(totalité des malades)



- Figure : 5 : durée de la première rémission

(malades assidus au traitement)

DUREE Ière REMISSION	L. a. L.		L. a. m.		T O T a L	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Inférieur à I5 jours	31	97	I9	95	50	96
I5j à Imois	27	84	I7	85	44	84,7
I à 2 mois	20	62,5	I5	75	35	67,3
2 à 6 mois	11	50	8	40	I9	36,5
6mois à I an	4	I2,5	I	5	5	9,6
PLUS De I an	4	I2,5	I	5	5	9,6

TABLEAU VIII.- Durée de la première rémission
(malades assidus au traitement)

Etant donné l'importance théorique des réinductions prophylactiques dans le maintien de la rémission, il est intéressant de comparer les résultats obtenus avec les deux rythmes que nous avons adoptés. La représentation graphique de ces résultats, séparement pour les LAL (figure 6) et pour les LaM (figure 7) est intéressante parceque les conclusions qu'on peut en tirer différent dans chaque cas.

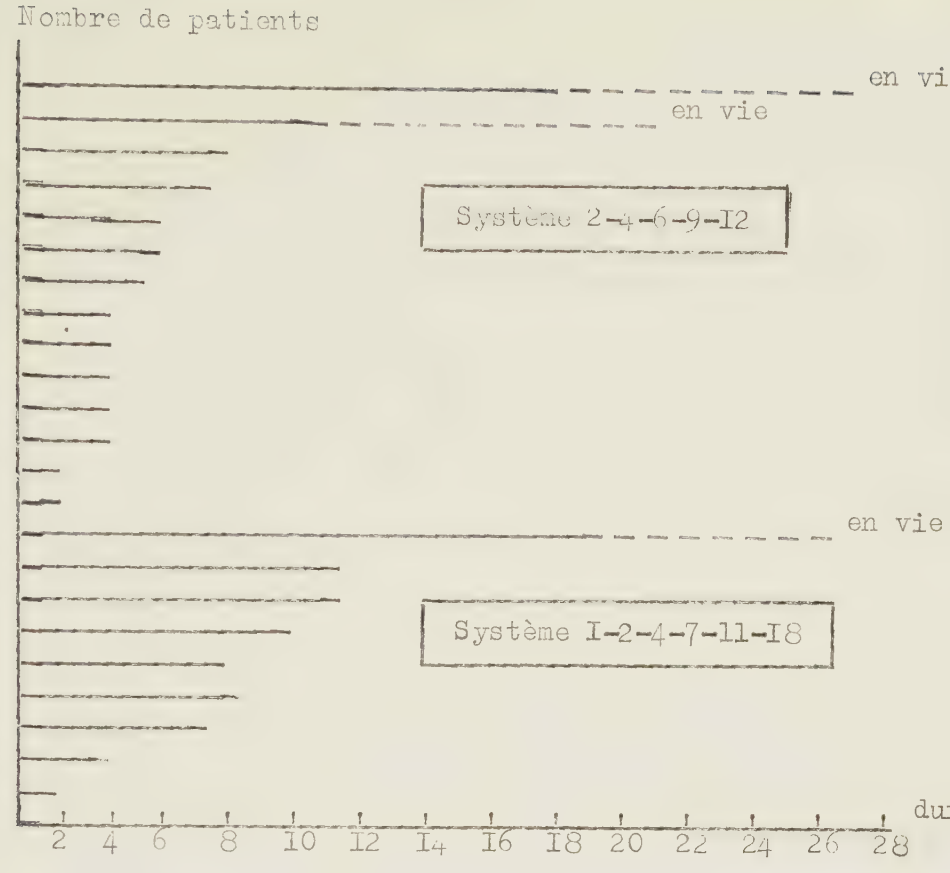


FIGURE 6.- Durée de la I° rémission chez les malades assidus au traitement (LAL) avec deux rythmes de réinduction

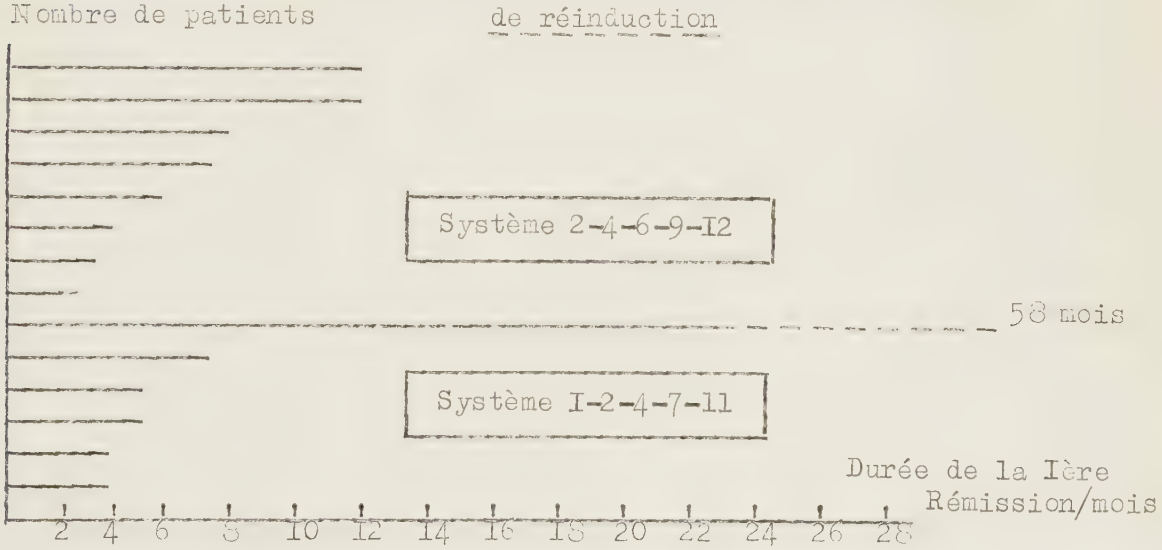


FIGURE 7.- Durée de la I° rémission chez les malades assidus au traitement (LAM) avec deux rythmes de réinduction

— 3. - Durée de vie des malades

La durée de vie des malades étudiés est difficile à établir dans une étude de ce type, pour deux raisons. La première est qu'il est aléatoire de fixer la date du début de la maladie. La seconde est que la durée d'observation des malades encore en vie à la date où nous avons arrêté notre travail (31/03/1972) est variable, et l'on ne peut évidemment prévoir combien de temps ils survivront.

Pour fixer le début de la maladie, faute de critères plus objectifs, nous nous en sommes tenus à la méthode déjà employée dans le même service (BENLATRACHE 1969). La date du diagnostic est prise comme point de départ. Les chiffres obtenus sont ainsi plus faibles, mais ils sont comparables d'une étude à l'autre. Les figures N° 8 et 9 indiquent le pourcentage de malades survivants après une période de 1, 2, 3,... x mois. On constate que la médiane est de 2 mois pour la totalité des malades et de 8 mois pour les malades assidus au traitement.

Ces figures ne font évidemment pas entrer en compte le fait que certains malades sont encore en vie à la fin de notre période d'observation, après une durée d'évolution variable. les a inclus dans les figures N° 7 et 8. Mais celà modifie les chiffres dans le sens d'une diminution; On ne peut les exclure sinon en ne tenant compte que des malades décécés. Le calcul statistique permet de prendre en compte ces malades, selon la méthode actuarielle; Appliquant le principe (ARMITAGE, 1971), on peut établir l'espérance de vie des malades traités au bout 1,2,3,...x mois. Les tableaux qui servent de

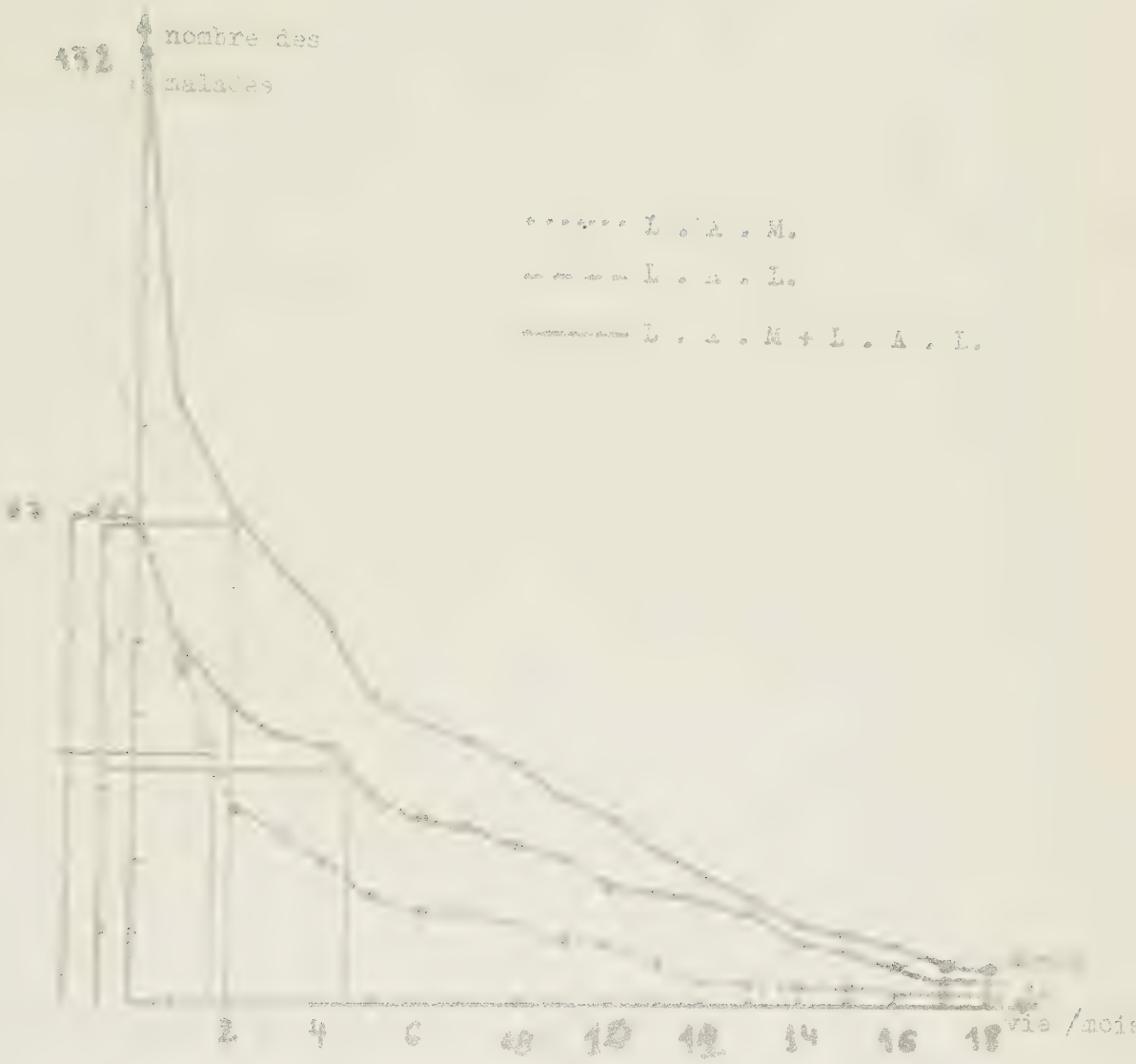


Figure: : Durée de vie des malades (sans tenir compte du délai d'observation) : totalité des cas .

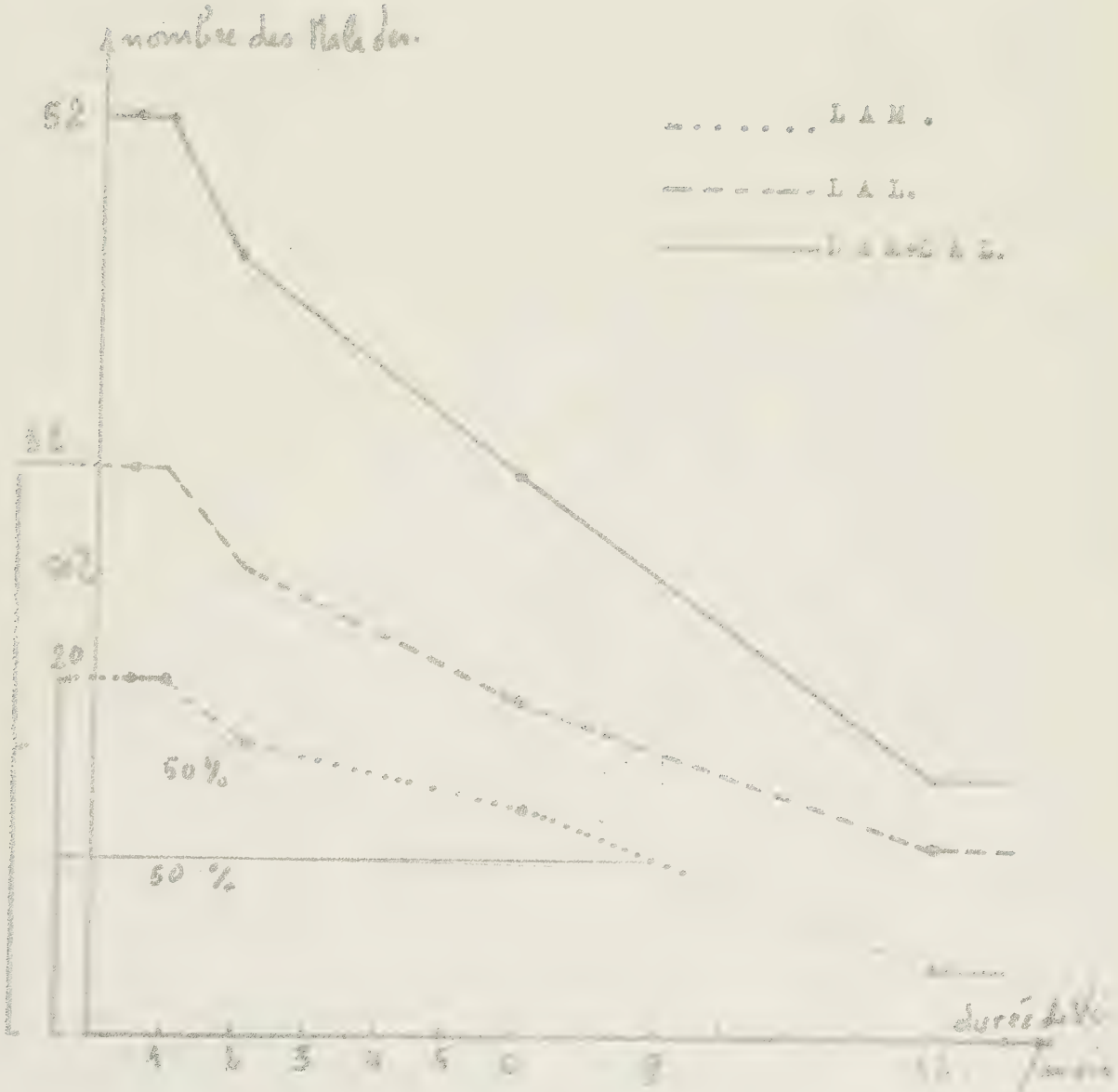


Figure : 9 :durée de vie des malades (en rémission) assidus au traitement

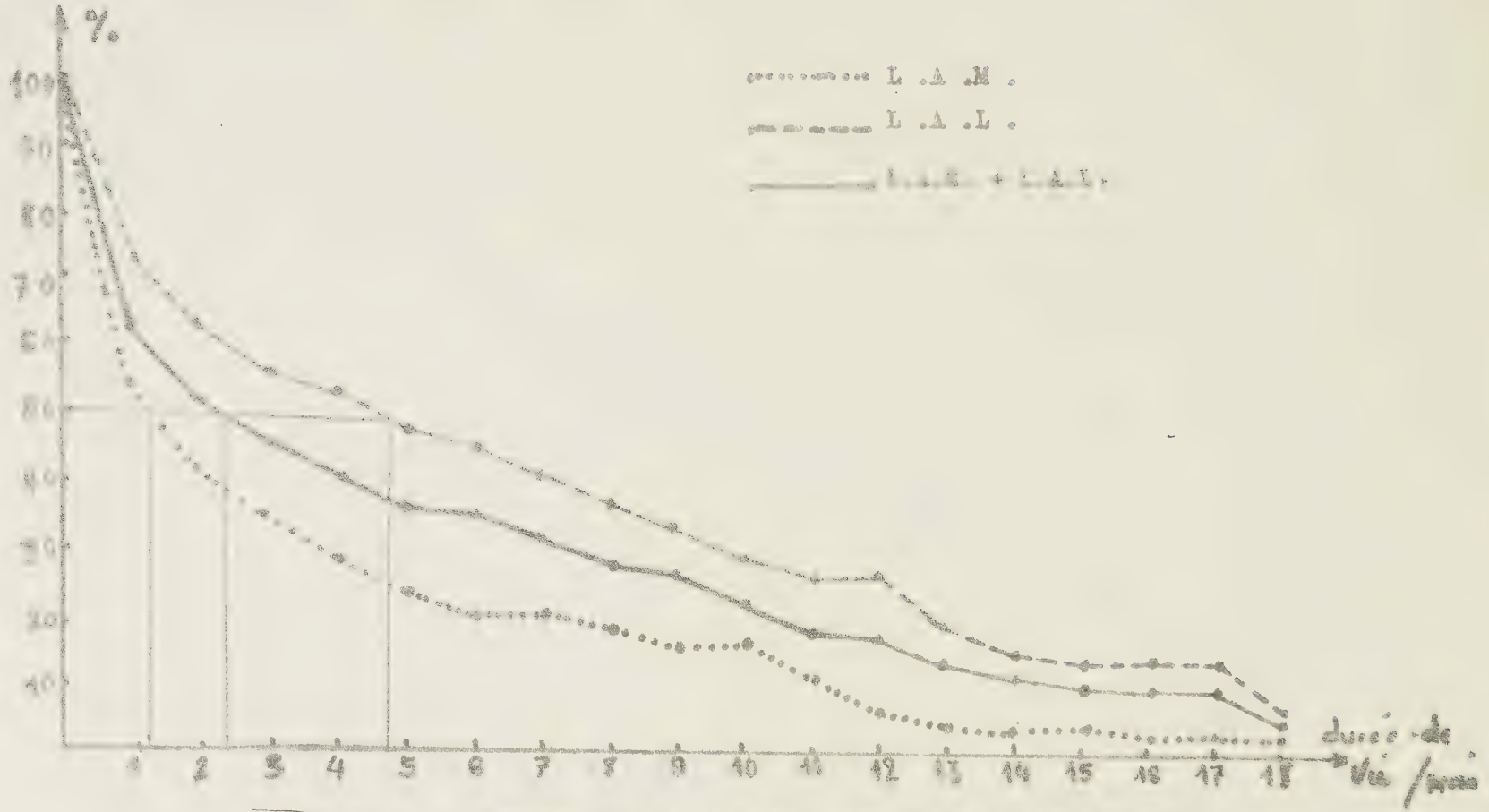


Figure [illegible] ; Espérance de vie des malades (totalité des cas)

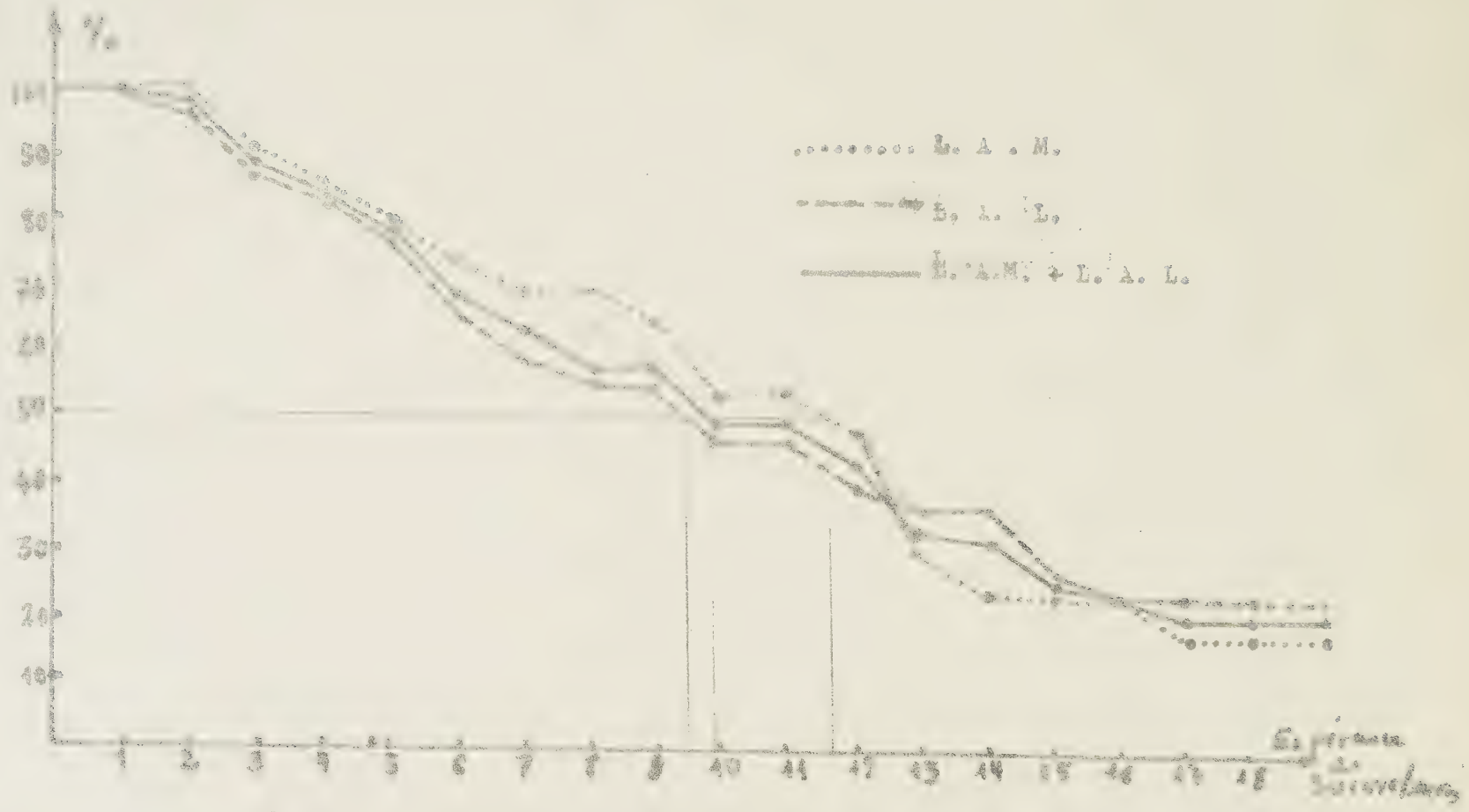


Figure: II, Espérance de vie des malades (en rémission) assidus au traitement .

base à ces calculs figurent en annexe. Les courbes qui traduisent ces chiffres font l'objet des figures N° 9 et 10.

TROISIEME PARTIE

---Oo---

COMMENTAIRE

I) Sur la nécessité d'une technique de traitement adaptée aux conditions Algéroises

- I.- Raisons théoriques
- 2.- Raisons économiques
- 3.- Raisons pratiques

2) Sur les résultats obtenus

- I.- L'obtention de la rémission
- 2.- Le maintien de la rémission
- 3.- La durée globale de survie

3) Sur les améliorations à apporter

- I.- Le choix des drogues utilisées
- 2.- Le traitement symptomatique
- 3.- Le rythme de réinductions prophylactiques

I) Sur la nécessité d'une technique de traitement adaptée aux Conditions Algéroises

La question peut être légitimement posée des raisons qui ont guidé nos choix thérapeutiques. Elles sont d'ordre théorique, économique, et pratique.

- 1. - Raisons théoriques

Nous avons suffisemment insisté, dans la première partie de notre travail, sur les raisons qui militent en faveur d'une polychimiothérapie plutôt que d'une monothérapie. On pourra constatér que les drogues utilisées, de natures différentes, ont des points d'inpact différents sur le cycle cellulaire : la corticothérapie agit à la fin de G 1; La Vincristine, sur M et le passage de G o en G 1 ; L'améthoptérine, opérant une synchronisation de G1 en S; Enfin la 6-mercaptopurine vraisemblablement en S. Par ailleurs, la comparaison faite dans un travail antérieur sur les résultats obtenus par une chimiothérapie légère et ceux obtenus par la polychimiotherapie (MESSERSCHMITT, I970) rencontraient l'expérience générale des thérapeutes dans le monde; Concluant à la supériorité des associations sur l'utilisation d'une seule drogue. Au moment où nous avons changé de méthode (I966), l'accord était assez unanime sur la valeur de l'association prédnisone + vincristine pour traiter les L.A.L. Le cas des L.a.M. était plus difficile, en particulier parceque la corticothérapie y est fortement discutée (WINTROBE I967; BERNARD, I972). Cependant, les résultats obtenus par certains qui l'utilisaient en association (cf HENDERSON, I968) avec la vincristine, le méthotrexate et la 6-mercaptopurine plaidaient en fa-

veur de cette utilisation. Un premier bilan nous montrait I0/29 rémissions (34,4%) avec cette association, contre I6/54 (28%) avec une chimiothérapie modérée; La différence, bien que statistiquement non significative, devenait plus nette lorsque l'on observait que les malades ainsi traités survaivaient plus longtemps que les autres.

Les bons résultats obtenus dans le maintien de la rémission par la méthode des réinductions prophylactiques, exposés en I967 par l'équipe de J. BERNARD, nous la firent adopter. En I970, nous notions à l'occasion d'un premier bilan de cette méthode (OULD-AOUDIA et al., I970), les faits suivants : 25 malades (L.A.L. et L.A.M.) survivaient sur 25 observés pendant un délai supérieur à I2 mois, soit près de 50%, contre 4/65 pendant les années précédentes, soit 6%. La méthode paraissait donc à retenir. L'analyse des cas montrait cependant qu'avec le rythme adopté (2.4.7.11 mois etc...), 60% des malades avaient rechuté dans les 6 premiers mois de la rémission, contre 30% dans les 6 mois suivants. C'est alors qu'était décidé l'essai d'un rythme différent, trois réinductions durant le Ier Semestre (2,4, et 6 mois) et deux pour le second et les suivants (9,I2, etc...).

- 2. - Raisons économiques

C es justifications théoriques sont évidemment discutables. On pourrait faire remarquer, en particulier, que l'association Daunorubicine + prédnisone + vincristine est préconisée depuis quelques années comme supérieure à l'association prédnisone + vincristine dans le traitement des L.A.L. (MATHE, I968). Dans celui

des L.A.M., la tendance était à employer la cytosine-arabinoside dès I967, en assoication, comme nous l'avons exposé dans notre première partie; En I97I, il semble que cette drogue soit remarquablement efficace dans beaucoup de Centres (BERNARD, I972). On pourrait faire remarquer d'autre part que, dans les L.A.L. au moins, on sait que le methotrexate administré par voie intramusculaire obtient une médiane de survie de I7 mois (Acute Leukémia Groupe B, I965), chiffre nettement supérieur à celui que l'on obtient avec la 6-mercaptopurine. C'est ici que nous avons dû faire intervenir des considérations matérielles.

L'approvisionnement en médicaments qui, malgré tout, sont d'utilisation peu courante en égard au nombre de malades, est malaisé en Algérie. L'organisme chargé de le faire ne l'a pas pu toujours dans des conditions régulières. Il nous était plus facile d'obtenir des drogues en nombre restreint de façon régulière : cette façon de faire á été jugée plus profitable à l'ensemble des malades par l'équipe hématologique Algéroise, qui devait faire face aux besoins thérapeutiques en fonction de ces données. Il faut aussi noter que les nécessités de transport et de stockage au froid de la cytosine-arabinoside ajoutait une difficulté particulière à son obtention, difficulté quasi-insurmontable en I972 encore.

Une autre donnée, non négligeable, était le coût des traitements. A supposer même que les traitements d'attaque et de réinduction aient tous été appliqués en milieu hospitalier, ce qui n'est certainement pas souhaitable au moins pour les réinductions, les malades devaient faire face au traitement d'entretien par leurs

propres moyens le plus souvent. Il était dèà lors quasiment impossible d'administrer du méthotrexate injectable étant donné son prix. La mercaptopurine étant nettement plus abordable, c'est elle qui fut choisie. Le tableau suivant indique le prix des différentes drogues par semaine, en dinars Algériens (soit en dollar), avec les doses habituelles, pour un m^2 de surface corporelle (soit à peu près la surface corporelle d'un enfant de I0 ans pesant 30 Kg) :

D R O G U E S	Dose hébdomadaire -mg/m^2	C O U T en D.A.
Prédnisone	700	65,80
Vincristine	2	I88,90
Mercaptopurine	525	I2,00
Methotrexate Comp.	60	I8,00
Methotrexate Inj.		57,60
Cyclophosphamide	I050	I0,50
Methyl-GAG	420	76,75

TABLEAU IX : Coût du traitement hébdomadaire par m^2 de surface Corporelle, en Dinars Algériens (D.A.)
(source : Dictionnaire VIDAL, Edition I972)

- 3. - Raisons pratiques

Les drogues apparues depuis I965, et efficaces dans les L.A.M., sont très aggrésives pour la moelle osseuse. C'est le cas de la cytosine-arabinoside et c'est celui de ladaunorubicine. La première expérience que nous avons tenté avec celle-ci, en suivant le schéma indiqué par J. BERNARD, I968) a été catastrophique : 6

décés sur 7 malades traités, une rémission de un mois. Il faut être assuré de pouvoir compenser l'insuffisance médullaire globale par des transfusions erythrocytaires, leucocytaires et plaquettaires, il faut être sûr de disposer en temps voulu et en quantité suffisante du ou des antibiotiques adaptés au(x) germe(s) qui infecte(nt) le malade - et donc être sûr qu'il sera déterminé, et sa sensibilité aux antibiotiques testée, à temps - pour se permettre de faire courir au malade le risque d'une aplasie presque totale. Notre brève expérience nous a montré la venité de nos efforts dans ce sens; Le support du traitement symptomatique (laboratoire de bactériologie, disponibilité en sang et dérivés, fourniture en antibiotiques) est trop rarement complet pour que celà soit possible autrement que par le fait du hasard, ou de la chance.

La sagesse a donc commandé, dans l'intérêt des malades, de s'en tenir à des méthodes thérapeutiques moins efficaces, peut-être, moins aggressives, sûrement.

2) Sur les résultats obtenus

- I.- La rémission est obtenue dans 50 p.cent de la totalité des cas, 60 p.cent des malades effectivement traités, et 70 p.cent de ceux qui l'ont été plus de deux semaines (L.A.L. 83%; L.A.M. 60%). Ces chiffres sont à comparer avec ceux qui ont été recueillis antérieurement dans le même service : 26 p.cent sur une série de 148 malades et 50 p.cent de ceux qui ont été traités plus de deux semaines (L.A.L.: 67%; L.A.M. : 34,4%). Le progrès est indiscutable, mais l'énumération de ces chiffres soulève deux réflexions.

Tout d'abord, nous n'observons pas la nette différence selon

le sexe observée ailleurs (Tableau VI). Ensuite, le tableau V montre que 6 L.A.L. et I3 L.A.M. n'ont pas reçu du tout de traitement spécifique; Et que parmi les 113 malades effectivement traités, 6 L.A.L. et I6 L.A.M. n'ont pas survécu plus de deux semaines. Celà signifie : I°) que I4 p.cent des malades arrivent dans un état tel (infection, hémorragies surtout méningées, aplasie) qu'il sont au-dessus de nos ressources thérapeutiques, 2°) que 19 p.cent des malades survivants ne peuvent franchir le cap des deux premières semaines (en clair : qu'ils ne reçoivent pas un traitement symptomatique suffisant) et 3°) que les échecs du traitement anti-leucosique proprement dit sont de 30 p.cent en général, soit en gros 20% pour les L.A.L. et 40% pour les L.A.M.

Ces derniers chiffres n'ont qu'une valeur indicative. Si l'on se réfère pourtant à d'autres statistiques, on constate pourtant que pour les L.A.L. tout au moins, le taux de rémission de 80 p.cent est analogue à celui qu'obtiennent les centres où le traitement symptomatique n'est pas défaillant en règle (BERNARD, I972). A moins que les L.A.L. soient de nature différente en Algérie et en Europe ou aux U.S.A., il est vraisemblable que le traitement y est aussi efficace statistiquement parlant. Les échecs, durant les deux premières semaines, ne lui sont probablement pas imputables.

Si ce raisonnement est correct, on peut appliquer un raisonnement réciproque aux L.A.M., l'efficacité du traitement doit être jugée une fois franchi le cap des deux premières semaines. L'association VAMP telle que nous l'avons employée aurait donc à son actif 60 p.cent de résultats indépendamment du traitement sympto-

matique, ce qui est analogue aux meilleurs résultats publiés.

Deux conclusions nous paraîssent à retenir : la nécessité d'améliorer le traitement symptomatique et la valeur du traitement VAMP dans les L.A.M.

- 2.- Le maintien de la rémission est détaillé sur les tableaux VII et VIII et les figures N° 4 et 5. Globalement la médiane se situe entre 4 et 5 pour la totalité des malades; Elle est nettement supérieure à celle de 3 mois observée dans le même service sur une série,antérieure, de I48 malades. Elle reste cependant très inférieure aux résultats généralement obtenus en Europe et en Amérique du Nord : l'emploi quasi-exclusif de la mercaptopurine en est sans doute responsable.

L'efficacité des réinductions prophylactiques a déjà été dite. Le nombre de cas dont nous disposons est trop faible pour se prêter au calacul statistique. L'examen des figures N° 6 et 7 permet tout de même de penser que :

- le rythme 1,2,4,7,11 etc... donne de meilleurs résultats dans les L.A.L. (2 sur 8 rechutes dans le premier semestre) que le rythme 2,4,6,9,12 etc...(9/I2 rechutes dans le premier semestre).

- par contre, dans les L.A.M., on observe avec le rythme 2,4, 6,9,I2 etc... moins de rechutes dans le premier semestre (4/8)qu'avec le rythme 1,2,4,7,11 etc...(4/6).

Ces chiffres sont trop faibles pour permettre une conclusion péremptoire. Cependant, ils confirment la fragilité du résultat obtenu durant le I° semestre et l'intérêt qu'il y aurait à traiter plus énergiquement (plus souvent ?) le malade durant cette période

avec des rythmes sans doute différents pour les L.A.L. et pour les L.A.M.

- 3.- La durée globale de survie a été calculée, comme nous l'avons déjà indiqué, de façon à pouvoir inclure dans cette étude les malades en cours d'observation. La méthode actuarielle est d'ailleurs assez généralement employée actuellement (cf J. BERNARD, I972) pour apprécier les résultats obtenus par une méthode donnée chez des malades survivant, au terme de l'étude, depuis une durée de temps variable. Cette méthode est évidemment hasardeuse : nous faisons figurer en annexe la méthode de calcul et les tableaux de ces calculs; Mais le rôle de la statistique est justement d'apprécier l'effet du hasard. C'est ce qui justifie ce mode d'expression de la survie des malades.

Globalement, l'espérance de vie des malades est de 50p;cent au 2° mois, Elle est meilleure dans les L.A.L. où le pourcentage de 50 p.cent s'observe au 4° mois, que dans les L.A.M. où il ne s'observe qu'entre la fin du Ier mois et les début du 2° mois. Dans la série antérieure, déjà citée, la médiane de survie était pour l'ensemble des cas de 4 à 5 semaines, de 9 à I0 semaines pour les L.A.L. et 3 à 4 pour les L.A.M. Le progrès est donc net d'une série à l'autre - mais il est resté très en-deçà des chiffres publiés par ailleurs : par exemple dans une série de 250 L.A.L. traités à PARIS (J. BERNARD, I972), I7 mois pour 53 adultes et 36 mois pour I97 enfants.

La durée de l'espérance de vie s'améliore si l'on considère le cas des malades traité plus de I5 jours, la médiane étant de

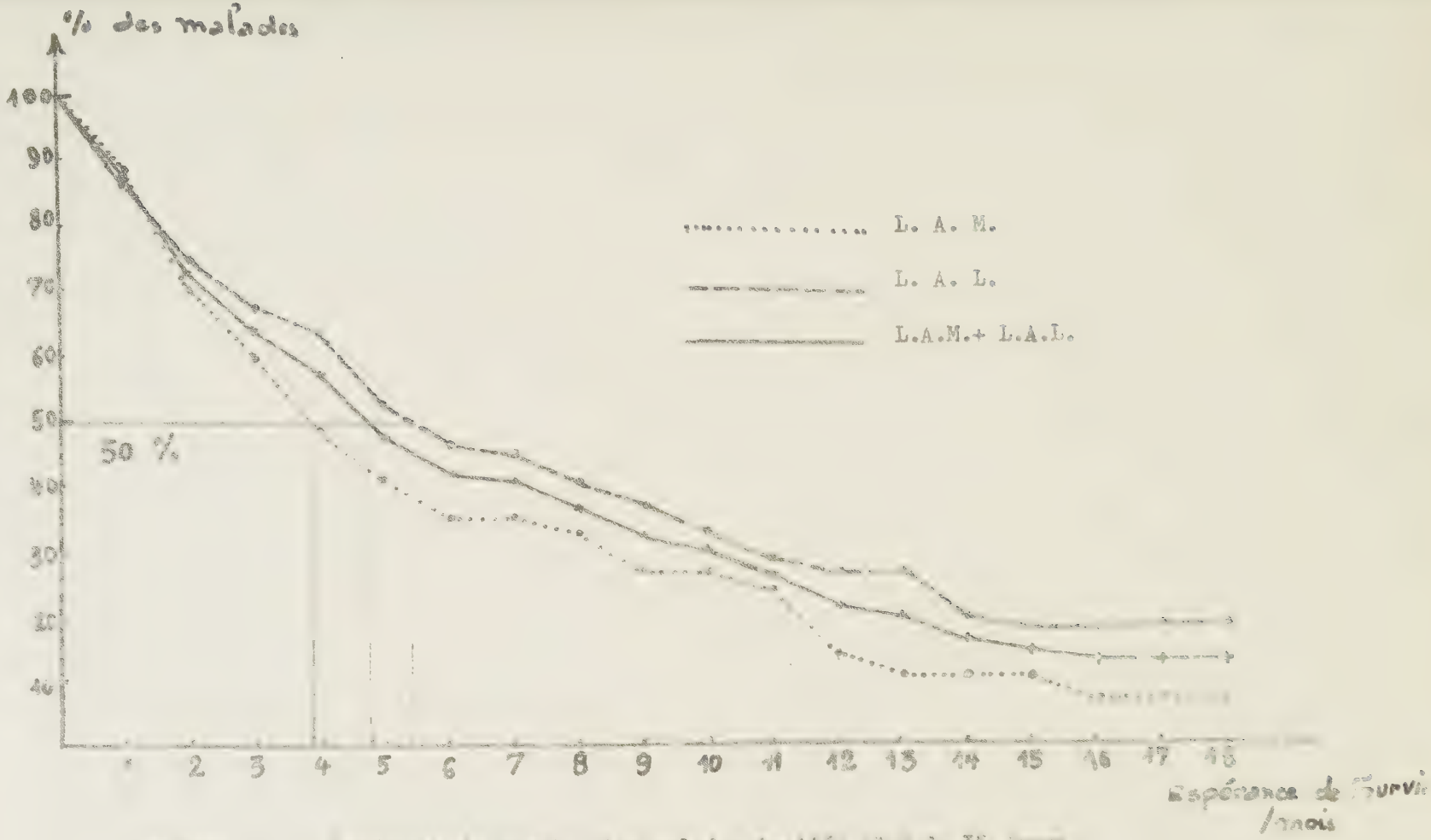
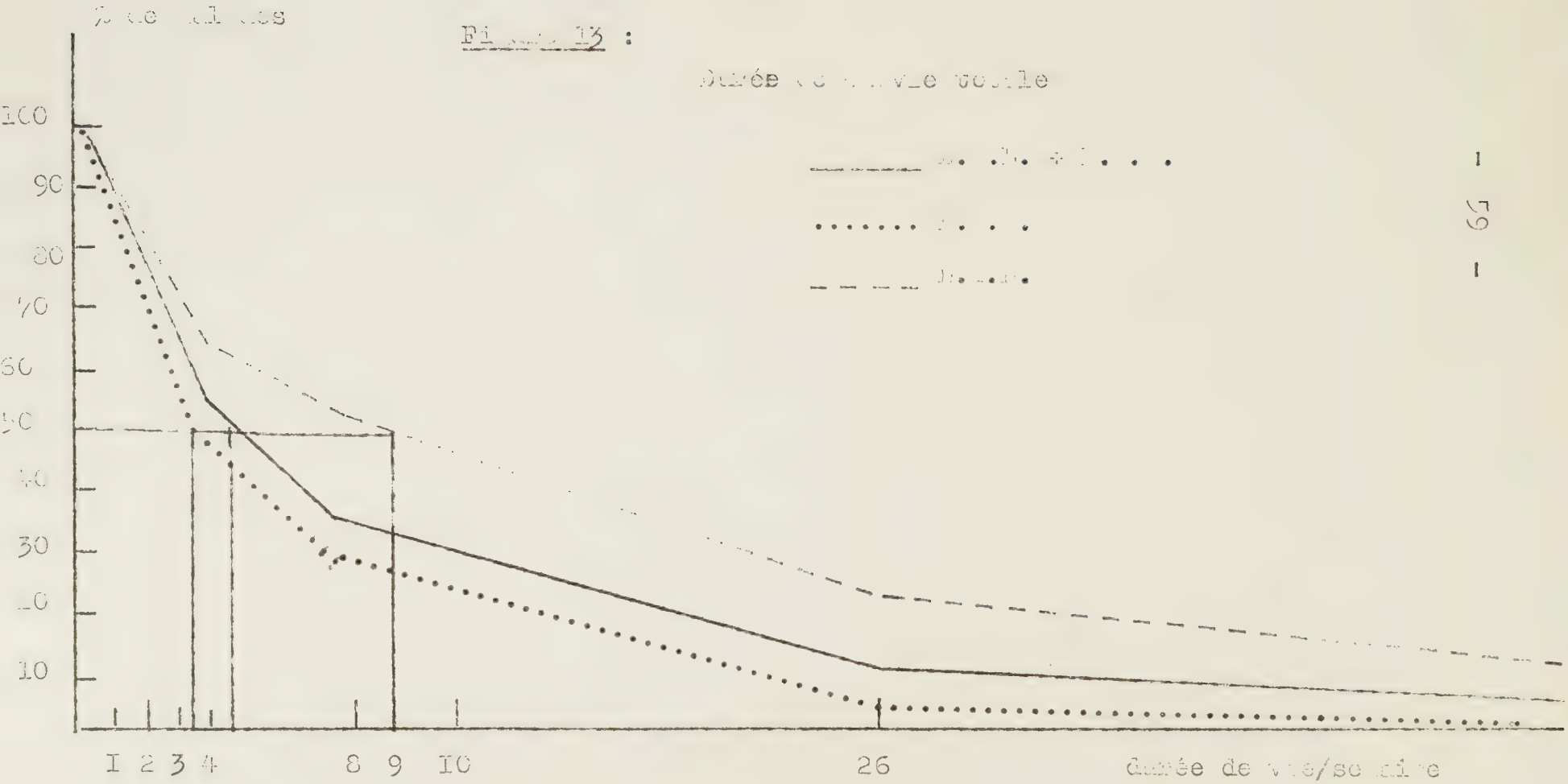


Figure 7. Espérance de survie des malades traités plus de 15 jours


100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
I 2 3 4 8 9 10 26

4,5 mois pour l'ensemble, 5,5 mois pour les L.A.L. et 4 mois pour les L.A.M.

Cet allongement de la durée de survie conditionne paradoxalement une partie des échecs. Des malades abandonnent un traitement lassant, coûteux et malaisé par sa durée et sa permanence. Il est frappant de constater que 52 malades ont été assidus au traitement (32 L.A.L. et 20 L.A.M.) sur les 67 entrés en rémission (44 L.A.L. et 23 L.A.M.). Celà signifie qu'un quart des malades entrés en rémission abandonnent le traitement d'entretien, alors que la médiane de l'espérance de vie des malades assidus au traitement est de IO,5 mois globalement, 8,5 mois pour les L.A.L. et 11 mois pour les L.A.M.

Etant donné le coût élevé en argent (pour l'Etat), en temps (pour le personnel) et souffrances (pour le malade et sa famille) d'une rémission, il n'est sans doute pas déraisonnable d'émettre l'opinion qu'une assistante sociale affectée au service des leucémiques à leur sortie d'hôpital n'occasionnerait pas une dépense somptuaire pour le bénéfice qu'on peut en espérer.

3) Sur les améliorations à apporter

- I.- Le choix des drogues utilisées ne dépend de la volonté des médecins que dans une faible mesure.

Pour l'induction de la rémission, le traitement semble actuellement satisfaisant dans les L.A.M. Il faudrait qu'une association aussi maniable, donnant de meilleurs résultats, ait fait ses preuves ailleurs pour que nous pensions devoir l'adopter. Encore faudrait-il être sûr de pouvoir être approvisionné régulièrement :

sans doute vaut-il mieux pour l'instant concentrer la pression médicale sur la régularité des approvisionnements que sur la nouveauté à tout prix. Pour les L.m.L., le problème est différent. Bien que certains habitués de l'association prédnisone +vincristine + daunorubicine renoncent actuellement à cette dernière drogue (B. DREYFUS, communication personnelle), peut-être vaut-il la peine d'essayer d'améliorer les résultats déjà obtenus en l'adoptant.

Le vrai problème réside dans le traitement d'entretien. La durée de la première rémission est insuffisante, l'espérance de vie encore dérisoire. Que peut-on faire pour les améliorer ? Sans doute renforcer le traitement d'entretien par l'adjonction de méthotrexate serait-il une mesure coûteuse mais efficace. L'inconvénient serait d'en faire supporter le coût aux malades (puisque ce traitement est appliqué à titre externe) ou d'établir entre les leucémiques une discrimination basée sur l'affiliation à une caisse d'assurance sociale. Cet inconvénient aboutirait à une impasse, matérielle ou morale, pour laquelle il n'est pas de solution réglementaire.

- 2.- Le traitement symptomatique, condition de la survie initiale nécessaire à l'action du traitement spécifique, doit faire, nous l'avons dit, l'objet d'un travail particulier.

- 3;- Le rythme des réinduction prophylactiques nécessite sans doute une attention particulière. Les faits que nous avons observés, comme les données de la littérature (cf en particulier les résultats obtenus par PINKEL cité in SPIERS, 1972) inclinent à penser qu'elles ne sont peut-être pas assez vigoureusement employées du-

rant le premier semestre. Sans doute un rythme plus rapide, peut-être mensuel, serait-il souhaitable. Il ne peut s'agir là que d'une hypothèse : les efforts déployés pour induire la rémission justifient qu'elle soit testée. Sans doute aussi faut-il alors employer des drogues qui ne soient pas employées dans le traitement continu d'entretien, et remplacer alors systématiquement, alors que celà n'a été fait qu'occasionnellement, la mercaptopurine par la cyclophosphamide.

C O N C L U S I O N

1 . Le traitement spécifique des Leucémies aiguës doit reposer sur la connaissance du cycle cellulaire et de la pharmacologie des drogues, cette connaissance fut-elle encore incomplète.

2 . Les traitements spécifiques utilisés à ALGER, exposés dans ce travail, obtiennent globalement 60 p. cent de rémissions (70 p.cent pour les malades traités plus de 2 semaines)

- dans les formes lymphoblastiques (L.A.L.) : 75 p.cent des cas effectivement traités.

  83 p.cent des cas traités plus de 2 semains.

- dans les formes myéloblastiques (L.A.M.) :

  45 p.cent des cas effectivement traités

  60 p.cent des cas traités plus de 2 semaines.

3 . La rémission se maintient 4 à 5 mois pour 50 p.cent de l'ensemble des malades; Elle est plus longue dans les L.A.M. que dans les L.A.L.

4 . L'espérance de vie des malades assidus au traitement est pour 50 p.cent d'entre eux, de 10,5 mois pour l'ensemble des malades : 8,5 mois pour L.A.L. et 11 mois pour les LAM

5 . Les résultats obtenus avant et après le 15° jour de trai-

tement spécifique suggère que le traitement symptomatique devrait être amélioré.

6. Les résultats obtenus dans le maintien de la rémission, paradoxalement plus longue dans les LA.M. que dans les L.A.L., suggèrent (dans la mesure où le nombre de cas considérés est suffisant) que deux rythmes de réinduction prophylactiques différents doivent être appliqués.

7 .L'ensemble des défaillances reconnues (traitement symptomatique insuffisant; Traitement d'entretien trop peu énergique; défection de 20 p.cent des malades en rémission) suggère une étude de rentabilité économique : étant donné le coût actuel du mois de survie d'un leucémique, quel serait le pourcentage supplémentair de ce coût pour obtenir une plus longue survie.?

BIBLIOGRAPHIE

I- ACUTE LEUKEMIA GROUP B

Studies of sequential and combintion antimetabolite thérapy in acute leukemia : 6-mercaptopurine and methotrexate.
Blood I96I, I8, 433-454.

2- ACUTE LEUKEMIA GROUP B

The effect of 6-mercaptopurine on the duration of steroid-induced remissions in acute leukemia : a model for evoluation of other potentially useful therapy.
Blood, I963, 2I-699.

3- ACUTE LEUKEMIA GROUP B

New treatment schedule with improved survival in childhood leukemia.
JAMA, I965, I94-75.

4- ACUTE LEUKEMIA GROUP B

Acute lymphocytic leukemia in children.
Journal of the American Medical Association, I969, 207,923-928.

5- AUSTRALIAN CANCER SOCIETY'S CHILDHOOD LEUKEMIA STUDY GROUP

Cyclic drug regimen for acute childhood leukemia.
Lancet, ii, I968, 3I3-3I8.

6- BAGRICHE M.

Traitement symptomatique des leucémies aiguës
I972

7- BERNARD J.

La rubidomycine.
Actualités hématologiques ed. par J. BERNARD vol. 3.
(MASSON et Cie, PARIS I968).

8- BERNARD J. (I970)

Current status : treatment of acute leukemia.
Seminars Hemat. 7: 427, I970.

10- BERNARD J., JACQUILLAT C. et WEIL M. (1972)
Treatment of the Acute leukemia
Seminars in Hematology, Vol. 9, N° 2 - 181, 1972.

11- BESSIS M. et BERNARD J.
Remarquables résultats du traitement par exsanguino-transfusion d'un cas de leucémie aiguë.
Bull. et Mém. de la société de Médecine des Hôpitaux de Paris, 1947, 63-28.

12- BIERMAN H.R. et coll.
The effect of transfusion and antibiotics upen duration of life in children with lymphogenous leukemia.
Journal of pedriatrics, 1950, 37, 455-462.

13- BRUBAKER C.A. et al.
Cyclic chemotherapy for acute leukemia in children.
Blood, 1963, 22, 820-821.

14- BURCHENAL J.H.
Long term survivors in acute leukemia in proceeding of the international conference on leukemia-lymphoma, edited by ZARAFONETIS Chris J.D.
(LEA & FEBIGER, PHILADELPHIA, 1968).

15- BURCHENAL J.H.
Long term remissions of acute leukemia spontaneous and induced.
Series Haemat. 1: 47, 1965.

16- BUSSEL A.
Transfusions de leucocytes au cours des aplasies après chimiothérapie antileucemique.
Actual. Hemat. 1971, 5: 169,

I6 - CAREY R.M.

Comparative study of Cytosine-Arabinoside therapy alone and comned with Thioguanine, Mercaptopurine or daunomycine in acute myelocitic leukemia.
Proceedings of the American Association for Cancer Research, I970, 11,15.

I7 - CLARKSON B.D.

Treatment of cute myéloblastic leukemia.
In Proceedingus of V international Symposium on Comparative Leukemia Research, Padura, I97I, In Press.

I8 - CLINE M.J. et SAUNDERS W.B.

Cancer chemothérapy.
I97I, SAUNDERS PHILADELPHIE.

I9 - CLINE M.J. and ROSENBAUM E.

Prediction of in vivo cytotoxicity of chemotherapeutic agents by their in vitro effect in leukocyts from patients with acute leukemia.
Cancer Reaserch, I968, 28, 25I6.

20 - COLBATCH J.H. et coll.

Cyclic regimen for childhood leukemia.
Lancet, ii, I968, 8 69

2I - CROWTHER D. et Coll.

Combination chemotherapy using L-asparaginase I970.

22 - DAMESHEK W., NECHELES T.F. and FINKEL H.E.

Survival in myeloblastic leukemia of adults.
New Engl. J. Med. I966, 275.

23 - DICTIONNAIRE VIDAL I972

24 - DREYFUS B., SULTAN C., BOIRON M., JACQUILLAT Cl., WEIL M. et ROCHANT H.

Traitement d'attaque par la rubidomycine de I9 cas de L.A.M.

Presse Médiclae, I968, 76-65.

25 - DICK D.A.L.
The response to cyclophosphamide.
A revew of a sample of the literature. In cyclophospha-mide, ed. Fairly, G.H. & Simister, T.M.P. I3I-I35-(I964). Bristol : John Wright & Sons.

26 - ELLISSON R.R. et Coll.
Arabinoside-Cytosine: A useful agent in the treatement of acute leukemia in adults.
Blood I968, 32 : 507.

27 - ERNET P. et KILLMAN S.A.
Perturbation of generation cycl of Human Laukemic blast Cells by cytostatic therapy in vivo; effect of corticos-teroids.
Blood I970, 36 - 689.

28 - FARBERS S., DIAMOND L.K., MERCER R.D., SYLVESTER R.F. and WOLFF J.A.
Temporary remission in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist 4-aminopteroyl glutamic acid (aminopterine).
New England J. Med. I948, 238.

29 - FREI E. et FREIREICH
Quadruple combination therapy (VAMP) for acute lymphoblastic leukemia of childhood.
Proceedings of the American Association for Cancer Research. I964, 55-20.

30 - FREIREICH E.J.
The effect of 6-mercaptopurine on the duration of steroid-induced remissions in actue leukemia.
A model for evaluation of other potentially useful thera-py .
Blood I963 ., 2I-699

31 - FREIREICH E.J., BODEY G.P., MAST J.S., RODRIGUEZ V. and FREI E., III :
Remission, Induction in adults With acute myelogenous leukemia.
In Mathé G. (Ed.) : advances in the treatment of acute (Blastic)leukemias.
Berlin, SPRINGER-VERLAG, 1970.

32 - FREIREICH E.J., GEHAN E.A., SULVAN D., BOGGS D.R. and FREI E.
The effect of chemotherapy on acute leukemia in the human.
J. Chron - Dis. 1961; 14-593.

33 - GEE T.S., YU K.P. & CLARKSON B.D.
Treatment of adult acute leukemia with arabinoyl-cytosine and thoguanine.
Cancer 1969. 23. 1019.

34 - GAVOSTO F. et colle, PILERI A., BACHI C. & PEGORARO L.
Prolifiration and maturation defect in acute leukemia cells.
Nature, 203 - 92

35 - HENDERSON E.S. & SARPICK A.
The effect of combination drug therapy and prophylactic antibiotic treatment in adult acut leukemia.
Clinical Research, 1967 , 15, 336.

36 - HENDERSON E.S.
Treatment of acute leukemia.
Ann. Int. Med. 1968, 69-628

37 - HENDERSON E.S.
Treatment of acute leukemia.
Seminars in Hematology 1969, 6, 271.

38 - HOLCOMB T.A.
Cyclophosphamide (N S C 26271) in the treatment of acute leukemia in children.
Cancer Chemotherapy Reports 1967. 51, 389.

39 - HOWARD J.D., ALBO V. & NEWTON W.A.J.
Cytosine-Arabinoside, Results of a cooperative study

in acute leukemia.
Cancer, 2I, 34I.

40 - HOWARD A. et PELC S.R.
The synthesis of desoxyribonucleic acid in normal and irradiated Cells and its relation to chromosome breakage.
Heredity Suppl. I953 , 6 : 26I.

4I - JACQUILLAT et coll.
Les très longues rémissions Complètes des leucémies aiguës. A propos de 65 observations de leucémies aiguës dont la durée a dépassé 4 ans.
Presse med., I970, 78, 253.

42 - KARON M.
Effectivement of Vincristine (N S C - 67574) against refrectory leukemia in children.
Cancer Chem. Reports, I968, 52, 473.

43 - KAUDER E.
Sequential therapy of acute leukemia in childhood.
Journal of Pediatrics I967. 70 . 632.

44 - KILLMANN S.A.
Kinetics of normal granulocytopoiesis and leukemic blast ells in man.
In proceeding VII international Congress of chemotherapy.
Prague I97I in press.

46 - KRIVIT W., GILCHRIST G., BATTY E.C.
The need for chemotherapy after proged complete remission in acute leukemia of childhood.
Journal of Pediatrics, I970, 76, I38.

47 - LAMKIN, Mc WILLIAMS N.B. et MAUER A.M.
Dose dependent Vincristine effects.
Clin. Res. I97I, I9, 494.

48 - LAMPKIN, NAGAO T. et MAUER A.M.
Synchronisation of the mitotic cycle in acute leukemia.
Nature, 1969, 222 : 1274.

49 - MATHE G.
Traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique pendant la rémission par une chimiothérapie séquentielle suivie d'un essai d'immunothérapie active.
Arch. Franç. de Pédiat. 1968, 25 - 6.

50 - MATHE G.
Are the neoantigens induced by chemical carcinogens or by leukemogenic virus particular to cancer cells ?
Transplantation Proceedings 1969, I, 112.

51 - MATHE G.
Immunty systemic adjuvants and their use in cancer treatment.
7th international Congress of chemotherapy.
Prague 1971 - In presse.

52 - MATHE G., HAYAT M., SCHWARZENBER L., AMIEL J.L., SCHNEIDER M. GATTANA, SCHLUMBERGER J.R. et JASMIN C1.
Haute fréquence et qualité des rémissions de la leucémie aiguë lymphoblastique chez l'enfant induit par l'association de Delta-1-cortisone, Leurocristine et Rubidomycine. Intérêt des chambres sans germes pathogènes.
Arch. Franç. de Pédiatrie 1968, 25-181.

53 - MEDICAL RESEARCH COUNCIL
Working Party on the Evaluation of différents methods of Thérapy in Leukemia : treatment of acute leukemia in adults : comparison of steroid and mercaptopurine thérapy alon and in conjunction.
Britsch Médical Journal, 1966, i 1383.

54 - MAUER A.M., FISCHER
Characteristics of proliferation in four patient with untreated acute leukemia.
Blood 1966, 28, 428.

55 - MESSERSCHMITT J., COLONNA P., HAMLADJI R.M., BELKHODJA A. et TEMSIT G.
Acute leukemias in Algéria, Study of I48 patients.
Nouvelle Revue Française d'Hématologie I97I, II , 1, 109.

56 - OETTGEN H.F. et al.
Inhibition of leukemias in man by L-Asparaginase.
Cancer Research, 1967, 27, 26I9.

57 - OULD-AOUDIA A.P.
Premier bilan de la méthode de réinduction systématique dans le traitement d'entretien des leucémies aiguës (I970).

58 - PINKEL D.
Five year follow-up of "total therapy" of childhood lymphocytic leukemia.
Journal of American Medical Association I97I, I2I6, 648.

59 - SAUNDERS E.F., LAMPKIN et MAUER A.M.
Variation of proliferation activity in leukemic cell populations of patients with acute leukemia.
Journal of Chemical Investigation, I967, 46, I356.

60 - SELAWRY O.S.
New treatment schedule with improved survival in childhood leukemia : intermittant parental vs. daily oral administration of methotrexate for maintenance of induced rémission.
Journal of American Medical Association, I967, I94, 75.

6I - SKIPPER H.E., SHABEL F.M. et WILCOX W.S.
Experimental evaluation of potentiel anti-cancer agents.
XIV. Cancer Chemother Rep. I965, 45 - 5.

62 - SOUTHAM C.M., CRAVER L.F., DARGEON H.W. et BURCHENAL
A study of the natural history of acute leukemia with special reparence to the duration of desease and the occurence of remissions.
Cancer, 195I, 4, 39.

63 - SPIERS A.S.D.
Chemotherapy of acute leukemia.
Clinics in Hematology, I972, I, I27.

64 - STRYCHMANS P. et coll.
The potentiality of out-of-cycle acute leukemic cells to synthesize D N A.
Blood I970, 36, 697.

65 - SULLIVAN M.P., VIETTI T.J., FERNBACH D.J., GRIFFITH K.M. HADDY T.B. and WATKINS
Clinical investigations in the treatment of meningioal leukemia : Radiation therapy regimens vs. conventional intrathecal methotrexate.
Blood I969, 34, 30I.

66 - TIVEY H.
The natural history of intrated acute leukemia.
Annals of New York ACADEMY Of Sciences, I954, 60, 322.

67 - WHEELOCK E.F. and DINGLE J.H.
Observations on the repeated administration of virusus to a patient with acute leukemia.
New England Journal of Medeine, I964, 27I, 645.

68 - WETHERLY, MEIN and COTTON M.
Fresh blood transfusion in leukemia.
British Journal of Hematology, I956, 2, 25 - 3I.

69 - WINTROBE M.M.
Clinical Hematology
6 th ed. in vol. (LEA and FIBIGER, PHILADELPHIA, I967).

70 - ZUELZER W.W.
Implication of long-term survival in acute stem cell leukemia of childhood treated with componte cyclic therapy.

Blood, I964, 24, 477.

- ZULZER W.W.

Therapy of acute leukemia in childhood in proceeding of the international conference l on leukemia-Lymphoma. Edited by ZARAFONESTES CHRIS J.

(LEA & FEBIGER, Philadelphia, I968).

ANNEXE

---oOo---

La METHODE ACTUARIELLE UTILISEE DANS LE CALCUL DE L'ESPERANCE DE VIE :

- x à x + 1 = Intervalle de temps/mois
- d x = Nombre des malades décédés au début de l'intervalle.
- w x = Malades exclus de l'étude en survie au début de l'intervalle
- n x = Survivants au début de l'intervalle
- n' x = Nombre des malades Ajusté au risque :

  $= nx - \frac{1}{2} wx$
- q x = Probabilité estimée de décés

  $\frac{d\,x}{n'x}$
- p x = Probabilité estimée de survie

  $= 1 - qx$
- l x = Pourcentage de survants après x mois

  $= lo.\ po.\ pl \ldots px - 1$

  ou lo = 100

L. A. L. x à x + I	d x	w x	n x	n' x	q x	p x	l x
0	0	0	65	65	0,00	I,00	I00
0 - I	I7	0	65	65	0,26I	0,739	I00
I - 2	7	0	48	48	0,I46	0,854	73,8
2 - 3	4	0	4I	4I	0,098	0,902	63,I
3 - 4	2	0	37	37	0,054	0,946	56,9
4 - 5	7	0	35	35	0,200	0,800	53,9
5 - 6	3	0	28	28	0,I07	0,893	47,9
6 - 7	I	I	25	24,5	0,040	0,960	46
7 - 8	2	0	23	23	0,087	0,9I3	42
8 - 9	2	0	2I	2I	0,095	0,905	38
9 - I0	2	I	I9	I8,5	0,I05	0,895	34
I0 - II	2	0	I6	I6	0,I25	0,875	29,7
II - I2	I	0	I4	I4	0,07I	0,929	26,6
I2 - I3	0	I	I3	I2,5	0,00	I,00	26,6
I3 - I4	3	I	I2	II,5	0,260	0,740	I9,5
I4 - I5	I	0	8	8	0,I25	0,875	I4,7
I5 - I6	0	I	7	6,5	0,00	I,00	I4,7
I6 - I7	0	2	6	5	0,00	I,00	I4,7
I7 - I8	0	0	4	4	0,00	I,00	I4,7
I8 ...	2	I	4	3,5	0,600	0,400	5,8

Espérance de vie des malades atteints de L. A. L.

(cas globaux)

L. A. M. x à x + I	d x	w x	n x	n' x	q x	p x	l x
0	0	0	67	67	0,00	I,00	I00
0 - 1	3I	0	67	67	0,462	0,537	I00
1 - 2	8	I	36	35,5	0,225	0,775	53,7
2 - 3	4	0	27	27	0,148	0,852	4I,6
3 - 4	4	I	23	22,5	0,I78	0,822	35,5
4 - 5	3	0	I8	I8	0,I67	0,833	29,2
5 - 6	2	0	I5	I5	0,I33	0,867	24,3
6 - 7	0	0	I3	I3	0,00	I,00	2I,I
7 - 8	I	0	I3	I3	0,077	0,923	2I,I
8 - 9	2	I	I2	II,5	0,I74	0,826	I9,44
9 - I0	0	0	9	9	0,00	I,00	I6,I
I0 - II	2	I	9	8,5	0,235	0,765	I6,I
II - I2	3	0	6	6	0,500	0,500	I2,3
I2 - I3	I	0	3	3	0,333	0,667	6,I
I3 - I4	0	0	2	2	0,00	I,00	4,09
I4 - I5	0	0	2	2	0,00	I,00	4,09
I5 - I6	I	0	2	2	0,500	0,500	4,09
I6 - I7	0	0	I	I	0,000	I,00	2,7
I7 - I8	0	I	I	0,5	0,00	I,00	2,7
I8 ...	0	I	0	0,5	0,000	I,00	2,7

Espérance de vie des malades atteints de L.A.M. (cas globaux)

LxL + LxM x à x + I	d x	w x	n x	n' x	q x	p x	l x
0	0	0	I32	I32	0,00	I,00	I00
0 - I	48	0	I32	I32	0,364	0,636	I00
I - 2	I5	I	84	83,5	0,I79	0,82I	63,6
2 - 3	8	0	68	68	0,II7	0,883	52,2
3 - 4	6	I	60	59,5	0,I0I	0,899	46,9
4 - 5	I0	0	53	53	0,I88	0,8I2	4I,42
5 - 6	5	0	43	43	0,II6	0,884	36,6
6 - 7	I	I	38	37,5	0,026	0,974	35,7
7 - 8	3	0	36	36	0,083	0,9I7	32,7
8 - 9	4	I	33	32,5	0,I23	0,877	28,7
9 - I0	2	I	28	27,5	0,072	0,928	26,6
I0 - II	4	I	25	24,5	0,I63	0,837	22,3
II - I2	4	0	20	20	0,200	0,800	I7,8
I2 - I3	I	I	I6	I5,5	0,064	0,936	I6,7
I3 - I4	3	I	I4	I3,5	0,222	0,778	I3,2
I4 - I5	I	0	I0	I0	0,I00	0,900	II,9
I5 - I6	I	I	9	8,5	0,I76	0,824	9,8
I6 - I7	0	2	7	6	0,00	I,00	9,8
I7 - I8	0	I	5	4,5	0,00	I,00	9,8
I8 ...	2	2	4	3	0,666	0,334	3,7

Espérance de vie : totalité des malades

L. a. L. x à x + 1	d x	w x	n x	n' x	q x	p x	l x
0	0	0	53	53	0,00	I,00	I00
0 - I	6	0	53	53	0,II3	0,887	I00
I - 2	7	0	47	47	0,I49	0,85I	88,7
2 - 3	4	0	40	40	0,I00	0,900	75,5
3 - 4	2	0	36	36	0,056	0,944	67,9
4 - 5	6	0	34	34	0,I76	0,824	64,2
5 - 6	3	0	28	28	0,I07	0,893	52,8
6 - 7	I	I	25	24,5	0,04I	0,959	47,2
7 - 8	2	0	23	23	0,087	0,9I3	45,3
8 - 9	2	0,	2I	2I	0,095	0,905	4I,3
9 - I0	2	I	I9	I9,5	0,I08	0,892	37,4
I0 - II	2	0	I6	I6	0,I25	0,875	33,4
II - I2	I	0	I4	I4	0,07I	0,929	29,2
I2 - I3	0	I	I3	I2,5	0,00	I,00	27,I
I3 - I4	3	I	I2	II,5	0,26I	0,739	27,I
I4 - I5	I	0	8	8	0,I25	0,875	20
I5 - I6	0	I	7	6,5	0,00	I,00	I7,5
I6 - I7	0	2	6	5	0,00	I,00	I7,5
I7 - I8	0	0	4	4	0,00	I,00	I7,5
I8 ...	2	I	4	3,5	0,500	0,500	I7,5

ESPérance de vie des malades traités plus de I5 jours atteints de L.a.L.

L. M. M. x à x + 1	d x	w x	n x	n' x	q x	p x	l x
0	0	0	38	38	0,00	I,00	I00
0 - I	4	0	38	38	0,I05	0,895	I00
I - 2	7	I	34	33,5	0,209	0,79I	89,5
2 - 3	4	0	26	26	0,I54	0,846	70,8
3 - 4	4	0	22	22	0,I82	0,8I8	59,9
4 - 5	3	0	I8	I8	0,I67	0,833	49,0
5 - 6	2	0	I5	I5	0,I33	0,867	40,8
6 - 7	0	0	I3	I3	0,00	I,00	35,4
7 - 8	I	0	I3	I3	0,077	0,923	35,4
8 - 9	2	I	I2	II,5	0,I74	0,826	32,7
9 - I0	0	0	9	9	0,00	I,00	27,0
I0 - II	I	I	9	8,5	0,II8	0,882	27,0
II - I2	3	0	7	7	0,429	0,57I	23,8
I2 - I3	I	0	4	4	0,250	0,750	I3,6
I3 - I4	0	0	3	3	0,00	I,00	I0,2
I4 - I5	0	0	3	3	0,00	I,00	I0,2
I5 - I6	I	0	3	3	0,333	0,667	I0,2
I6 - I7	0	0	2	2	0,00	I,00	6,8
I7 - I8	0	I	2	I,5	0,00	I,00	6,8
I8 ...	0	I	I	0,5	0,00	I,00	6,8

Espérance de vie des malades traités plus de I5 jours

(malades atteints de L.A.L.)

L. m. L. x à x + I	d x	w x	n x	n' x	q x	p x	l x
0	0	0	32	32	0,00	I,00	I00
0 - I	I	0	32	32	0,03I	0,969	I00
I - 2	3	0	3I	3I	0,097	0,903	96,9
2 - 3	I	0	28	28	0,036	0,964	87,5
3 - 4	2	0	27	27	0,074	0,926	84,4
4 - 5	4	0	25	25	0,I60	0,840	78,I
5 - 6	2	0	2I	2I	0,095	0,905	65,6
6 - 7	I	0	I9	I9	0,050	0,950	59,4
7 - 8	I	0	I8	I8	0,053	0,947	56,4
8 - 9	2	0	I7	I7	I,II8	0,882	53,5
9 - I0	0	I	I6	I5,5	0,00	I,00	47,2
I0 - II	2	0	I5	I5	0,I43	0,857	47,2
II - I2	I	0	I3	I3	0,077	0,923	40,4
I2 - I3	0	0	I2	I2	0,00	I,00	37,3
I3 - I4	3	I	I2	II,5	0,26I	0,739	37,3
I4 - I5	I	0	8	8	0,I25	0,875	27,6
I5 - I6	0	I	7	6,5	0,00	I,00	24,I
I6 - I7	0	2	6	5	0,00	I,00	24,I
I7 - I8	0	0	4	4	0,00	I,00	24,I
I8....	2	I	4	3,5	0,57I	0,429	24,I

Espérance de vie des malades atteints de L.m.L. en rémission assidus au traitement

L. A. M. x à x + I	d x	w x	n x	n' x	q x	p x	l x
0 0	0	0	20	20	0,000	I,00	I00
0 - I	0	0	20	20	0,000	I,00	I00
I - 2	2	0	20	20	0,I00	0,900	I00
2 - 3	I	0	I8	I8	0,055	0,945	90
3 - 4	I	0	I7	I7	0,059	0,94I	85
4 - 5	I	0	I6	I6	0,063	0,937	80
5 - 6	I	0	I5	I5	0,067	0,933	75
6 - 7	0	0	I4	I4	0,00	I,00	70
7 - 8	I	0	I4	I4	0,07I	0,929	70
8 - 9	2	I	I3	I2,5	0,I60	0,840	65
9 I0	0	0	I0	I0	0,00	I,00	54,6
I0 - II	I	I	I0	9,5	0,I05	0,895	54,6
II - I2	3	0	8	8	0,375	0,625	48,9
I2 - I3	I	0	5	5	0,200	0,800	30,5
I3 - I4	0	0	4	4	0,00	I,00	24,4
I4 - I5	0	0	4	4	0,00	I,00	24,4
I5 - I6	I	0	4	4	0,250	0,750	24,4
I6 - I7	0	0	3	3	0,00	I,00	I8,3
I7 - I8	0	I	3	2,5	0,00	I,00	I8,3
I8 - ...	0	I	2	I,5	0,00	I,00	I8,3

Espérance de vie des malades atteints de L.A.M. en rémission assidus au traitement

Vu le Président du JURY

Signé :

Vu le Doyen

Signé :

Vu et permis d'imprimer

Alger, le

LE RECTEUR DE L'UNIVERSITE D'ALGER

Signé :